Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen
Universitätskliniken der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Leiter: Professor Dr. med. Karl Oeff

SPEICHERUNG UND VERWEILDAUER EINIGER RADIOAKTIVER VERBINDUNGEN IM RATTEN-TUMOR

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karin Teichmann geb. Bredemann
aus Weimar

1966

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen
Universitätskliniken der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Leiter: Professor Dr. med. Karl Oeff

SPEICHERUNG UND VERWEILDAUER EINIGER RADIOAKTIVER VERBINDUNGEN IM RATTEN-TUMOR

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karin Teichmann geb. Bredemann
aus Weimar

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Referent: Professor Dr. med. Karl Oeff

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Dulce

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 15. November 1966

Inhaltsübersicht

Seite

I. Grundlagen der Tumor-Diagnostik

Historische Entwicklung 1
Prinzipien der Tumor-Diagnostik 2
Tumor-Diagnostik einzelner Organe .. 4
Neue Substanzen zur Tumor-Diagnostik 9

Ziel der vorliegenden Arbeit 11

II. Methode

a) Synthese der Substanzen 12
b) Tiermaterial, Tumor-Züchtung und Transplantation 13
c) Versuchsanordnung 14
d) Scintigraphie 15
e) Aufbereitung und Messung der Proben 16
f) Berechnung und Darstellung der Ergebnisse 17

III. Ergebnisse

A. Polyvinylpyrrolidon (= PVP)-J 131

a) Scintigraphie 18
b) Quantitative Verteilung 20

B. Chlormerodrin (= Neohydrin)-Hg 203

a) Scintigraphie 24
b) Quantitative Verteilung 26

C. Tetraphenylporphinsulfonat (= TPPS)-Co 57

a) Scintigraphie 31
b) Quantitative Verteilung 31

IV. Diskussion 36
V. Zusammenfassung 42
VI. Literatur 45

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0094

I. GRUNDLAGEN DER TUMOR-DIAGNOSTIK

Historische Entwicklung

Als man im Jahre 1940 gefunden hatte, daß radioaktiver Phosphor im Tumor sich besonders anreichert, setzte man große Hoffnungen auf die Anwendung radioaktiver Stoffe zur Diagnostik und Therapie von malignen Tumoren. Bei der Anwendung des Radiophosphors erzielte man die besten, wenn auch keine optimalen Ergebnisse in der Tumor-Diagnostik des Magen-Darm-Traktes (114/74/97/3), des Gehirns (67), der Schilddrüse (9) und des Auges (101). Es wurden zunächst neben dem radioaktiven Phosphor auch Radiojod, radioaktives Kalium und Natrium, radioaktives Gallium und Wismuth, radioaktives Dijodfluorescin und verschiedene andere Substanzen geprüft, inwieweit sie zum Nachweis eines Tumors geeignet seien. Leider zeigte sich im Laufe der vielfältigen Untersuchungen, daß die vorteilhafte Anreicherung des Radiophosphors bei nur wenigen radioaktiven Verbindungen beobachtet werden konnte. P 32 selbst aber hat den wesentlichen Nachteil, daß es wegen seiner weichen, wenig durchdringenden Strahlen nur zur Diagnostik von Tumoren an der Körperoberfläche und nur in Ausnahmefällen, nach operativer Freilegung eines tiefer gelegenen Organes (Gehirn, Auge) angewandt werden kann.

Die nuclearmedizinische Forschung hat sich dann mit der Synthese einer großen Zahl von Substanzen und der Prüfung ihrer Anreicherung im Tumor befaßt. So wurden u.a. folgende Präparate untersucht:

a) Körperfremde Stoffe: Hier seien insbesondere die Farbstoffe erwähnt, deren inaktiver Vorläufer das Na-Fluorescin war. Diese Substanz wurde bereits zur Hirn-Tumor-Diagnostik am geöffneten Schädel benutzt. Die Diagnostik von Hirn-Tumoren bei intaktem Schädel wurde ermöglicht durch die radioaktive Markierung des Fluorescin in der Form des J 131-Dijodfluorescin. Weitere Stoffe kamen zur Anwendung wie z.B. Bengalrosa- J 131 (1/2/13/70/71) und

Tetraphenylporphinsulfonat (= TPPS)- Co 57 (55/58/108). Andere häufig benutzte körperfremde Stoffe sind z.B. Quecksilberverbindungen wie Neohydrin-Hg 203 (4/61/81/87/111) und Neohydrin-Hg 197 (23/88/91), Kolloide wie Polyvinylpyrrolidon (= PVP)- J 131 (76/65/58/99/100) und Positronenstrahler, die im Kapitel "Hirn-Tumor-Diagnostik" zitiert werden sollen.

b) Körpereigene Stoffe 1. Plasmaproteinfraktionen wie J 131-markiertes Albumin, das z.B. in folgenden Arbeiten angewendet wurde (10/69/77/78/102/53). 2. J 131-markiertes Fibrinogen (117/118). 3. J 131-markierte Fibrin-Antikörper (110/94/41/95).

Die Erfolge auf der Suche nach geeigneten Substanzen waren jedoch relativ gering, da trotz vieler Bemühungen bisher keine qualitativen Unterschiede im Stoffwechsel von Krebszelle und normaler Zelle gefunden worden sind, und daher die Grundlagen für eine selektive Aktivitäts-Anreicherung nur in den wenigsten Fällen gegeben sind. Es wird deshalb für die Tumor-Diagnostik meistens das Prinzip der "relativen Anreicherung" oder aber der "Aussparung" ("negative Anreicherung") angewandt (s. Tab. I).

Tab. I

Tab. I Prinzipien der Tumor-Diagnostik (tabellarische Übersicht).

I positive Anreicherung		II Aussparung (=negative Anreicherung)	
a) absolute	b) relative	a) absolute	b) relative
manche differenzierten Schilddrüsen-Tumoren	Hirn-Tumoren	manche undifferenzierten Schilddrüsen-Tumoren	
osteoblastische Metastasen		Tumoren der Leber, Niere, Milz, des Pankreas und Lymphknoten-Metastasen	
P 32 bei Augen-Tumoren			

Dabei ist zu erläutern, daß unter Ib) absoluter Anreicherung verstanden wird: eine Aktivitätsanreicherung im Tumor gegenüber dem Blut, die z.B. durch aktiven Transport oder erhöhte Umsatzrate zustande kommt.

Unter IIb) relativer Anreicherung versteht man: zu keinem Zeitpunkt ist die Aktivität im Tumor höher als die maximale Aktivität im Blut.

Prinzipien der Tumor-Diagnostik (mit Text)

Ganz allgemein beruht die Möglichkeit einer Feststellung von Tumoren mittels radioaktiv markierter Substanzen auf

der unterschiedlichen Anreicherung der betreffenden Verbindung im bösartigen Gewebe und im benachbarten gutartigen Gewebe.

Ia) positive, absolute Anreicherung. Hierbei werden die Unterschiede der Stoffwechselgeschwindigkeit von Tumor-Gewebe und daneben liegendem Normalgewebe und der aktive Transport verschiedener Substanzen in die Tumor-Zelle zur Diagnostik verwendet. Bei gesteigerter Zellvermehrung im Tumor wird P 32 vermehrt in die Nucleoproteid- und Phospholipidfraktion der Zellkerne eingebaut (73). Diese Erkenntnis findet u.a. Anwendung in der Diagnostik von Augen-Tumoren (101). Eine gesteigerte J 131-Aufnahme findet sich in bestimmten Schilddrüsen-Carcinomen (5/28/52/62). Auch gibt es Metastasen mit gesteigerter Osteoblastentätigkeit, die z.B. Sr 85 und Sr 87 anreichern (18/38/51/86).

Ib) Positive, relative Anreicherung. Hier macht man sich die Tatsache zunutze, daß die radioaktive Substanz aus dem Blut schneller eliminiert wird als aus dem Tumor-Gewebe. Dieses Prinzip wird insbesondere bei der Diagnostik von Hirn-Tumoren angewandt. Dabei sind die z.Zt. gebräuchlichsten Substanzen das J-131 Albumin (53/102), das Neohydrin-Hg 203 (22/25/61) und das Neohydrin-Hg 197(93). MUNDINGER beschreibt ebenfalls gute Erfolge mit Bi 206 (66/68).

IIa+b) Aktivitäts-Aussparung ("negative Anreicherung"). Die Aussparung beruht auf dem Ausfall der spezifischen Organfunktion im Gebiet des entsprechenden Tumors. Die Tumorzelle kann wegen ihrer mangelnden Differenzierung bestimmte Stoffe nicht mehr so hantieren (aufnehmen, anreichern, metabolisieren und ausscheiden) wie die normale Zelle. Es resultieren daher scintigraphisch nachweisbare Speicherungsdefekte. Das Organ, bei dem diese Tatsache am meisten zur diagnostischen Anwendung gelangt, ist die Leber. Die verwendeten, im R.E.S. und R.H.S. der Leber sich anreichernden Substanzen sind kolloidales Au 198 (30/85) und Bengalrosa-J 131(2/13/71). Basierend auf

dem gleichen Prinzip wird Diagnostik betrieben bei bestimmten Tumoren der Schilddrüse (5/28/52/54), des Pankreas (12/17/45), der Niere (46/47/105) und der Milz.

Tumor-Diagnostik einzelner Organe

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht über die diagnostischen Möglichkeiten der Nuclearmedizin bei Tumoren einzelner Organsysteme gegeben werden. (Es werden dabei vor allem Arbeiten aus den letzten 4-5 Jahren berücksichtigt.

1) Schilddrüsen-Tumor-Diagnostik

Schilddrüsen-Tumor-Diagnostik.

Substanz	Nuclid	Literatur-Angabe	Bemerkungen
Jodid	J 131	5/28/51/83/84	ß,γ Strahler
Jodid	J 125	54	γ "
Phosphat	P 32	9	reiner ß "

Die Schilddrüse ware eines der ersten Organe, das mit Isotopen untersucht wurde, wegen der bekannten Fähigkeit der Drüse Jod anzureichern. Bereits sehr früh wurde das J 131 (das heute noch gebräuchlichste Nuclid in der Schilddrüsen-Diagnostik) zur Diagnostik von Schilddrüsen-Tumoren verwendet.
Bei den Schilddrüsen-Tumoren handelt es sich meistens um sogenannte kalte Knoten ohne J 131-Anreicherung. Von diesen sind ca. 33 % maligne. Schilddrüsencarcinome, die primär J 131 in gleichen Mengen aufnehmen wie das gesunde Schilddrüsenparenchym, sind dagegen extrem selten. Bei oberflächlichem Sitz des Malignoms besteht die Möglichkeit, dieses durch seine P 32-Anreicherung nachzuweisen (s. Abb.).

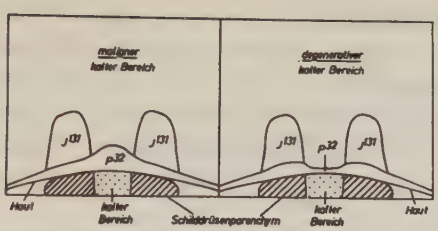


Abb. 26a. Differentialdiagnostik kalter Bezirke im Schilddrüsenparenchym durch das kombinierte „J^{131}- und P^{32}-Relief".

Abb. aus "Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin, Krebsforschung" von SCHINZ-HOLTHUSEN ... S. 848, Thieme-Verlag 1958.

Aus diesen oben gegebenen Erläuterungen folgt, daß die Tumoren der Schilddrüse je nach ihrem histologischen Aufbau im Scintigramm eine "positive, absolute Anreicherung" oder eine "Aktivitäts-Aussparung" zeigen, wobei letzteres überwiegt.

Bei einer Untersuchungsserie von über 100 Fällen fand sich folgende Verteilung der Carcinome: 1) 7 % mit normaler 2) 6 % mit Unter- 3) 55 % mit fehlender Funktion. Von 19 Patienten, die klinisch thyreotoxisch waren, hatte nur einer ein Carcinom.

Zum Nachweis von Metastasen im ganzen Körper dient das "profil counting" (79).

Leider sind jedoch die diagnostischen Möglichkeiten bei der Auffindung von Schilddrüsen-Carcinomen begrenzt, da der Tumor eine Mindestgröße haben muß und nur gering von der Oberfläche entfernt sein darf.

2) Leber-Tumor-Diagnostik

Leber-Tumor-Diagnostik.

Substanz	Nuclid	Literatur-Angabe	Bemerkungen
Bengalrosa	J 131	1/2/13/26/71	β, γ Strahler
kolloidales-Au	Au 198	26/30/32/71/85	β, γ "
Serum-Albumin	J 131	59/70	β, γ "
NaJ	J 131	27/34/72	β, γ "
ionisiertes-Cu	Cu 64	7	Positronenstrahler
Versenat-Cu	Cu 64	7	"

Die gebräuchlichsten und seit einigen Jahren in der Leberscintigraphie zur Lokalisierung von Tumoren und Metastasen mit relativ gutem Erfolg verwendeten Substanzen sind Bengalrosa-J 131 und kolloidales Au 198. BENDER und BLAU konnten in 90 % der Fälle mit Bengalrosa-J 131 richtige Diagnosen stellen. Ihnen gelang es, Tumoren von 2 cm Durchmesser oder mehr überall in der Leber sichtbar zu machen. Andere Autoren verglichen beide Substanzen und kamen zu dem Ergebnis, daß das Au 198 verläßlichere Befunde liefere als das Bengalrosa-J 131. Bei der Verwendung jeder der beiden Verbindungen stellt sich der Tumor als Aktivitäts-Aussparung dar.- Einzelne Autoren gebrauchten J 131-markiertes Serum-Albumin, das eine relative Anreicherung im Tumor zeigt. Seine Verteilung ist jedoch so unregelmäßig, daß es nicht zur Diagnostik geeignet ist.- Auch die Positronenscintigraphie wurde vereinzelt zur Leberdiagnostik herangezogen.- Eine Zusammenstellung der Untersuchungsmöglichkeiten bei der Feststellung von Leber-Tumoren bringen die Arbeiten (11/83).- Einen ganz anderen Weg der Leber-Tumor-Diagnostik entwickelte RATZKOWSKI (27), OESER (72) und ERNST (34) bauten ihn noch weiter aus. Der Patient erhält bei dem

Untersuchungsvorgang rectal NaJ 131. Über der Leber wird anschließend eine Aktivitätskurve gemessen, die zunächst ansteigt und normalerweise nach 1-9 min ein Gleichgewicht erreicht hat. Bei Carcinom-Patientem wird dieses Gleichgewicht erst nach 14-30 min erreicht. OESER und ERNST konntem mit dieser Methode in 80 % eine richtige Diagnose stellen.

3) Nieren-Tumor-Diagnostik

Nieren-Tumor-Diagnostik.

Substanz	Nuclid	Literatur-Angabe	Bemerkungen
Hippuran	J 131	29/47/82/1o4/1o5	ß,γ Strahler
Neohydrin	Hg 2o3	46/47/59/92/1o4/1o5	ß,γ "
Neohydrin	Hg 197	5o/92/1o4	γ "

Die Isotopenuntersuchungen der Niere zur Funktionsprüfung und Tumor-Suche erfolgen mit Hippuran-J 131 und Neohydrin-Hg 203 oder Hg 197. Die Isotopennephrographie mit Hippuran-J 131 ermöglicht eine Aussage über die Durchblutung, die tubulosekretorische Funktion und die Entleerungsdynamik jeder Niere bzw. ihrer ableitenden Harnwege. Es lassen sich daher mit dieser Methode primär oder sekundär retroperitoneale Geschwülste, die zu einer Behinderung des Harnabflusses führen, diagnostizieren, wie z.B. Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Nach K. ZUM WINKEL ist für die Diagnostik von primären Nieren-Tumoren z.Zt. nur die Nierenscintigraphie mit Neohydrin-Hg 203 oder Hg 197 geeignet. Diese Substanz stellt das Tubulusgewebe dar. Der Tumor imponiert dabei als "negative Anreicherung". Er läßt sich jedoch im Scintigramm von einer Cyste oder Ischämie nicht unterscheiden.

4) Hirn-Tumor-Diagnostik

Hirn-Tumor-Diagnostik.

Substanz	Nuclid	Literatur-Angabe	Bemerkungen
Human-Serum-Albumin	J 131	14/35/36/44/53/63/69/77/78/96/1o2	Artdiagnose möglich ß,γ Strahler
Neohydrin	Hg 2o3	4/14/15/16/19/22/24/25/35/36/44/61/63/87	ß,γ Strahler
Neohydrin	Hg 197	23/43/75/8o/81/93/113	γ Strahler
Bi-Nitrat	Bi 2o6	68	γ Strahler
Na J	J 131	49	ß,γ Strahler
	Ga 68, Cu 64, As 74, As 72	6/39/36/98/1o3	Positronenstrahler

Die hervorragende Wichtigkeit der Tumor-Diagnostik an diesem Organ kommt in der Vielzahl der verwendeten Substanzen zum Ausdruck. J 131-markiertes Human-Serum-Albumin (= RIHSA) ist die am häufigsten benutzte Verbindung, die bereits auch zu klinischen Routineuntersuchungen gebraucht wird. MOUCHETTE behauptet, an Hand des Aktivitätsanstieges, der Verweildauer der Aktivität und der Intensität der Aktivität im Bereich der Läsion bereits eine Artdiagnose des Tumors stellen zu können (69). Bei 54 Großhirntumoren konnte WENDE eine 94 %ige Lokalisationsgenauigkeit angeben (102). Eine weitere, sehr häufig angewandte Substanz ist das Neohydrin-Hg 203. Neohydrin-Hg 203 wurde von BLAU und BENDER 1959 erstmalig als zur Hirn-Tumor-Diagnostik geeignet beschrieben. AFIFI konnte damit im Scintigramm bei 450 Patienten 48 % der Hirn-Tumoren richtig lokalisieren (4). Folgende Tumoren werden in absteigender Reihenfolge mit diesem Präparat am besten diagnostiziert: Astrocytome, Metastasen, Meningeome (25). Wiederholt wurden RIHSA und Neohydrin-Hg 203 miteinander verglichen, wobei FEINDEL (35) und MEALEY (63) mit beiden Stoffen zu gleich guten Ergebnissen kamen. In einer anderen Arbeit erhielt FEINDEL mit Neohydrin-Hg 203 sogar eine um das Doppelte gesteigerte Anreicherung gegenüber dem RIHSA (36).

Es wird jetzt vielfach dem Hg 197 gegenüber dem Hg 203 der Vorzug gegeben, da es gleich gute diagnostische Ergebnisse liefert, jedoch wegen seiner geringeren HWZ von 2,7 Tagen die Nierenstrahlenbelastungsdosis nur 3 % derjenigen beträgt, die Hg 203 (HWZ = 47 Tage) hervorruft.- Seltener bei der Suche nach Hirn-Tumoren wird das Bi 206 benutzt. In 87,5 % konnte MUNDINGER mit dieser Substanz den Tumor-Herd richtig bestimmen (68).
Eine weitere Möglichkeit der Hirn-Tumor-Diagnostik stellt die Anwendung von Positronenstrahlern dar.
Ein Überblick über die Entwicklung der Methoden und eine Gegenüberstellung der eben genannten Substanzen findet sich in folgenden Arbeiten: 31/40/57/66/67/84.
Die Diagnostik mit den oben erwähnten Substanzen beruht auf einer "relativen Anreicherung", die nach der Ansicht verschiedener Autoren durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht wird. Da diese Schranke jedoch auch in der Umgebung z.B. von Abscessen, subduralen Hämatomen oder Ischämien gestört ist, weisen diese Schädigungsgebiete ebenfalls eine Anreicherung auf, die sich im Scintigramm nicht von der eines Tumors unterscheiden läßt.

Neue Substanzen zur Tumor-Diagnostik

In der letzten Zeit haben einige neue Substanzen besonderes Interesse gefunden,

1. Polyvinylpyrrolidon (= PVP)-J 131,
2. Chlormerodrin (= Neohydrin)-Hg 203,
3. Tetraphenylporphinsulfonat (= TPPS)-Co 57,

weil sie sich zumindest im Hirn-Tumor recht gut anreichern.

1. PVP-J 131

Das PVP-J 131 wurde 1962 von TAUXE und Mitarbeitern an der MAYO CLINIC geprüft in bezug auf seine Eignung zur Feststellung von Hirnläsionen mittels Scintillationsmessung (100). Bei Katzen wurden intracraniell Läsionen gesetzt mittels Injektion von Stickstoff-Senfgas. 2-7 Tage später erfolgte die i.v. Injektion von PVP-J 131. Die Lokalisation

selbst kleiner Läsionen war ausgezeichnet. 72 Stunden nach der Injektion bestand die höchste Aktivitätsdifferenz Läsion zu Gehirn. TAUXE et al. führten 1963 mit dem gleichen Präparat Hirn-Tumor-Diagnostik bei Patienten durch (99). Die Patienten erhielten 500 c PVP-J 131, und es wurde ein Scintigramm angefertigt. Von den ersten 100 Patienten, die hirntumorverdächtig waren, wurden 31von 33 Tumoren, die anschließend histologisch nachgewiesen wurden, korrekt lokalisiert. Bei weiteren 20 Patienten wurde die Diagnose eines Tumors auf Grund von überzeugenden klinischen Befunden gestellt, und das Scintigramm bestätigte die Verdachtsdiagnose durch ein positives Ergebnis. Bei den restlichen 47 Patienten ergab das Scintigramm negative Befunde. Der weitere klinische Verlauf entsprach jedoch auch nicht dem eines Hirn-Tumors. Das PVP-J 131 hat den Vorteil, subtentorielle Tumoren gut zu lokalisieren und bringt außerdem eine geringere Strahlenbelastung mit sich als Neohydrin-Hg 203. PITLYK et al., die bereits 1962 erste Versuche zur Diagnostik von Hirn-Tumoren mittels PVP-J 131 veröffentlicht hatten (116), berichteten 1963 über neue Ergebnisse zu diesem Thema (76).

Die Genauigkeit der Scintigramme betrug ohne Wissen der klinischen Daten 78 %, mit Wissen der klinischen Daten 83-84 %. Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung der Scintigramme ist 48 Std. nach der i.v. Injektion erreicht. Meningeome stellen sich besser dar als Astrocytome.- MILLIKAN et al. berichten in einer Klinikopathologischen Konferenz der MAYO CLINIC im Jahre 1964 über einen Fall von Hirn-Tumor-Diagnostik mit PVP-J 131 (65).

2. Chlormerodrin (= Neohydrin)-Hg 203

Das Chlormerodrin ist chemisch ein 3-chloromercuri-2-methoxypropyl-Harnstoff. BORGHRAEF et al. (20) und GREIF et al. (42) führten 1956 Verteilungsuntersuchungen mit Neohydrin-Hg 203 an Ratten und Hunden durch. Sie stellten dabei fest, daß diese Substanz sich deutlich am stärksten in der Niere anreichert. Hier ist wiederum die Konzentration

der Nierenrinde (Tubuluszellen) am höchsten. BORGHRAEF et al. untersuchten ebenfalls 1956 die Ausscheidung dieser Substanz beim Hund (21). Neohydrin-Hg 203 wurde für den Menschen zur Nierendiagnostik von Mc AFEE 1960 (60) und zur Hirn-Tumor-Diagnostik von BLAU und BENDER im Jahre 1959 (19) und 1962 (15) eingeführt. SODEE führte auf dem Gebiet der Hirn-Tumor-Diagnostik mit dieser Verbindung ebenfalls Untersuchungen durch (90/91).

3. Tetraphenylporphinsulfonat (=TPPS)-Co 57

1962 führte WINKELMAN (109) zunächst Verteilungsuntersuchungen mit inaktivem TPPS an WALKER 256-Carcinom tragenden Ratten durch. Er stellte dabei fest, daß die Konzentration des Farbstoffes im Tumor größer war als in jedem anderen der untersuchten Gewebe. Ähnliche Verteilungsuntersuchungen führte er ebenfalls 1962 mit aktivem TPPS-Co 57 an Ependymom-tragenden Mäusen durch (108). An einem reinen, Tumor tragenden Mäusestamm machten 1963 LONG et al. vergleichende Untersuchungen mit Serum-Albumin-J 131, Cholographin-J 131, Neohydrin-Hg 203 und TPPS-Co 57 zur Diagnostik von Hirn-Tumoren (55). TPPS-Co 57 zeigte eine absolute Tumorkonzentration, die ebenso hoch wie die von Serum-Albumin-J 131 war. Der Quotient Tumor zu Hirn betrug 60/1. Die Blutwerte nach 24 Std. waren niedriger als bei Albumin-J 131. Im Jahre 1964 veröffentlichten WINKELMAN et al. Untersuchungen von 46 Patienten mit cerebralen und visceralen Tumoren mit TPPS-Co 57 (107). Die Hirn-Tumoren wurden erfolgreich nachgewiesen. Tumoren mit anderer Lokalisation konnten jedoch nicht scintigraphisch dargestellt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit

Es sollte wegen der vielversprechenden Befunde über eine gewisse Anreicherung im Tumorgewebe geprüft werden, ob bei längerer Untersuchungsdauer die "relative Anreicherung" im Tumor wegen des starken Aktivitätsabfalles im Blut mit

der Zeit stärker wird, und ob sich dadurch auch Tumoren im Organismus nachweisen lassen, die nicht den extrem niedrigen Aktivitätsgrundpegel der Umgebung haben wie die Hirn-Tumoren.
Weiterhin sollte der Aktivitätsquotient Tumor zu Normalgewebe festgestellt werden.
Gleichzeitig sollte die Bestimmung der Aktivitäten Ausgangswerte für die Abschätzung der Strahlendosis, die die einzelnen Organe trifft, liefern. Die Vorbedingung für eine solche Abschätzung wurde erfüllt durch die Feststellung der biologischen Konzentration und der Ausscheidungsgeschwindigkeit der einzelnen Substanzen aus dem Rattenkörper.

II. METHODE

a) Synthese der Substanzen

Die 3 Nuclide wurden bezogen von "The Radiochemical Centre Amersham, Buckinghamshire, England". Die Synthese der verwendeten Verbindungen wurde im hiesigen Labor durchgeführt. (An dieser Stelle möchte ich hiermit Herrn Chemie-Ing. S.JUNGE verbindlichen Dank aussprechen.)

PVP-J 131

J 131 wurde bezogen als Jodid in gelöster Na-Thiosulfatlösung, pH 8-10, trägerfrei. Die Markierung des PVP mit dem J 131 erfolgte im Prinzip nach der Methode von MEDENWALD (64) unter Abwandlung im hiesigen Labor.

Chlormerodrin-Hg 203

Das Hg 203 wurde als Hg Cl bezogen. Die Synthese von Chlormerodrin-Hg 203 erfolgte in Anlehnung an die Patentschrift Nr. 959 907 des Deutschen Patentamtes nach DELMAR et al. (112). Außerdem kamen einige Chargen von Chlormerodrin-Hg 203 zur Anwendung, die aus Amersham bezogen wurden.

TPPS-Co 57

Co 57 wurde in 1n HCl trägerfrei erhalten. Die Synthese erfolgte nach der von WINKELMAN angegebenen Methode (108) in Abwandlung nach HERRMANN und BÖLKE (48).

b) Tiermaterial, Tumor-Züchtung und Transplantation

Die Anreicherungsversuche wurden mit dem experimentellen WALKER-Tumor-256, einem Carcinosarcoid, durchgeführt, der SPRAGUE-DAWLEY-Ratten s.c. implantiert wurde. (Für die Überlassung des Tumors danken wir den ASTA-Werken, A.G., Brackwede.)
Der Tumor wurde durch iip.-Transplantation von 0,75 ml Ascites alle 4-5 Tage in der Ascites-Form gehalten. Durch s.c.Injektion des Ascites wurde die solide Tumor-Form gewonnen. Von solchen soliden Tumoren ausgehend erfolgte die Transplantation auf die Versuchstiere. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: (sämtliche Arbeiten erfolgten unter sterilen Bedingungen) Bei einem Durchmesser von 2-3 cm wurde der Tumor freipräpariert und von seiner Tumorkapsel befreit. Der Tumor wurde in mehrere Stücke zerschnitten und die Tumor-Teile mittels einer Embryonenquetsche zerkleinert und anschließend durch ein grobes Sieb gegeben. Der so gewonnene Gewebebrei wurde mit einem Tropfen steriler, 0,9 %iger NaCl Lsg. versetzt und in eine Injektionsspritze gefüllt. Bei dieser Spritze handelte es sich um eine spezielle, von der Firma O.H. LIEBER (Spezialgeräte/Berlin) gefertigte Spritze, bei der sich an einer Skala verschiedene, gewünschte, fixe Injektionsmengen einstellen lassen. Durch Druck auf einen mit einer Feder versehenen Hebel kann die eingestellte Substanzmenge injiziert werden. Auf diese Weise ist die Möglichkeit gegeben, stets gleiche Mengen des Tumor-Materials zu verabreichen. Männlichen Ratten von annähernd gleichem Gewicht wurden s.c. am li. Oberschenkel 0,25 cm^3 des Tumorbreies injiziert. Bei einem Tumordurchmesser von 1,5-2,0 cm wurde die radioaktiv markierte Substanz in eine Schwanzvene injiziert. Das Tumorwachstum bis zu dieser Größe dauerte ca. eine Woche.

Ratte 12 Tage nach Tumor-Überimpfung

c) Versuchsanordnung

Die Versuche zur Speicherung und Verweildauer einiger radioaktiver Verbindungen im Ratten-Tumor wurden an insgesamt 50 Ratten durchgeführt. Mit jeder der drei zu untersuchenden Verbindungen wurden an jeweils 3 Tumor-Tieren scintigraphische Untersuchungen durchgeführt, wobei die Scintigramme bei jedem Tier 1/2 und 3 Std., 1,2,3 4 und 5 Tage nach der i.v. Injektion von 20 µc der drei Substanzen geschrieben wurden.

Weiterhin sollte zum Vergleich mit den scintigraphischen Ergebnissen eine Aktivitätsverteilung der drei oben genannten Verbindungen in den einzelnen Organen nach Tötung der Ratten zu bestimmten Zeitpunkten nach der i.v. Injektion festgestellt werden. Parallel liefen unter gleichen Versuchsbedingungen zur Kontrolle an einigen tumorfreien Ratten gleiche Untersuchungen.

PVP-J 131 Die Untersuchungen mit PVP-J 131 wurden an 11 Tumor tragenden und 8 normalen Ratten durchgeführt. Das Gewicht der Tumor-Ratten zum Zeitpunkt der Injektion von

PVP-J 131 lag zwischen 140 und 270 g. Die injizierte Radioaktivität betrug im Mittel 7 µc in 0,5-1,0 ml 0,9 %iger NaCl Lsg. Bei dem verwendeten PVP handelte es sich um die Charge K 25 (bezogen von der B.A.S.F., Ludwigshafen) mit einem mittleren Molekulargewicht von 25-30 000. Die Verteilung der Substanz im Tumor und einer Reihe von Organen wurde untersucht. Die Untersuchung erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten nach der i.v. Injektion, die aus den Abbildungen ersichtlich sind, und die zwischen 15 min und 5 Tagen lagen.

Chlormerodrin-Hg 203. Es wurden untersucht 5 Tumor tragende und 6 normale Ratten. Das Gewicht der Tumor-Ratten zum Zeitpunkt der Injektion von Chlormerodrin-Hg 203 lag zwischen 160 und 220 g. Die injizierte Radioaktivität betrug ~5µc in 0,5-1,0 ml isoton. NaCl Lsg. Die Tötung der Tiere erfolgte zwischen 1 Stunde und 5 Tagen nach der Injektion (s. Abb. 9-16).

TPPS-Co 57. Es wurden untersucht 5 Tumor tragende und 4 normale Ratten. Das Gewicht der Tumor-Ratten zum Zeitpunkt der Injektion von TPPS-Co 57 betrug 147-165 g, die injizierte Radioaktivität ~1µc in 0,5 ml isoton. NaCl Lsg. Die Tötung der Tiere wurde durchgeführt zu Zeiten, die zwischen 3 Stunden und 3 Tagen nach der Injektion lagen (s. Abb. 17-24).

d) Scintigraphie

Die Scintigraphie ermöglicht bei relativ geringem Arbeitsaufwand eine orientierende Information über den Verbleib radioaktiver Substanzen im lebenden Organismus. Nach innerlicher Verabreichung gammastrahlender Radioisotope erfolgt die Messung des Strahlungsfeldes der annähernd flächenhaft verteilten Radioisotope mittels eines Scintiscanners. Dabei fährt ein motorgetriebener Meßkopf mäanderförmig über die zu untersuchende Körperregion.

Die Aufzeichnung des Scintigrammes kann einmal erfolgen mit Hilfe eines mit einem Magneten versehenen Druckers, der mit dem Scintillationszähler starr gekoppelt ist. Der Drucker wird zeilenförmig über das Papier geführt und druckt an

der betreffenden Stelle des Registrierpapieres kleine, senkrechte Striche. Die Strichdichte ist abhängig von der Impulsrate. Eine andere Möglichkeit einer scintigraphischen Aufzeichnung der Aktivitätsverteilung im Organismus besteht in der Anfertigung eines Fotoscintigrammes. Das Organbild wird dabei als Lichtspur zeilenförmig auf einen Röntgenfilm aufgeschrieben.-Das Scannerbild erhält seine Schärfe durch die Ausblendung der vom Objekt ausgehenden Strahlen mit Hilfe sogenannter Kollimatoren. (Bei den Kollimatoren handelt es sich um verschiedene Blendenanordnungen an der Frontfläche des Kristalls zur Beeinflussung der Richtungsempfindlichkeit des Kristalls, wobei die Bleiabschirmung gleichzeitig die Einwirkung der Umgebungsstrahlung vermindert.)
Die in dieser Arbeit vorliegenden Scintigramme wurden mit dem PICKER MAGNA SCANNER (Picker x-ray Corporation, White Plains, New York) geschrieben.

e) Aufbereitung und Messung der Proben

Nachdem durch die Scintigraphie die Größenordnung der Verteilung festgestellt worden war, erfolgte nun die genauere, quantitative Verteilungsuntersuchung der Organaktivität in vitro.
Bei der Aufbereitung zur Untersuchung der 3 radioaktiven Verbindungen wurde folgendermaßen vorgegangen: Zu den aus den Abbildungen ersichtlichen Zeitpunkten wurden die Ratten mittels Äther getötet. Kurz ante finem wurde der Thorax eröffnet und das Tier mittels Herzpunktion entblutet; anschließend erfolgte die Abklemmung der Vena cava caud. und Durchtrennung distal von der Klemme; vom Herzen aus Spülung des Organismus mit 100 ml isoton. NaCl Lsg..Die Aktivität der aufgefangenen Spülflüssigkeit wurde gemessen und zur Blutaktivität hinzugerechnet. Danach wurden der Tumor, Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Magen-Darm-Trakt, der Hoden, ein Stück Muskel und ein Stück Knochen aus dem getöteten Tier herauspräpariert und gewogen. Eine bestimmte, ausgewogene Menge jedes Organes wurde mit 2n NaOH im Wasser-

bad bei 70° 45 min lang homogenisiert. Die Messung der Radioaktivität der aufgeführten Organe, einschließlich Blut und Urin, erfolgte mittels eines Bohrlochkristalles (Firma: Tracerlab, Boston, USA).
Die Bohrlochkristalle sind spezielle Kristalle, die der Messung sehr kleiner Aktivitäten dienen, wobei das zu untersuchende Material in die Bohrung des Scintillationskristalles gebracht wird.

f) Berechnung und Darstellung der Ergebnisse

Sämtliche 3 Verbindungen zeigten innerhalb ihrer jeweiligen Tiergruppe gleiche Verlaufskurven, so daß die in den Abbildungen A-N wiedergegebenen Scintigramme als typisch für das Verhalten jeder Substanz bei den in dieser Arbeit untersuchten Tumor-Ratten angesehen werden können.

Die im Bohrloch gemessenen Aktivitäten wurden umgerechnet in % der injizierten Dosis pro Gramm untersuchtes Gewebe (was hier als Spezifische Aktivität bezeichnet werden soll) und in % der injizierten Dosis pro Gesamtmaterial des untersuchten Organes oder z.B. Urines. Die Ergebnisse wurden in Form von Kurven und Säulen aufgetragen (s. Abb. 1-24).
Weiterhin wurde der maximale Quotient Tumor zu Organ ausgerechnet und der Zeitpunkt angegeben, zu dem dieser Wert erreicht wurde (s. Tab. II S. 36). Die max.spezifische Blutaktivität zum Zeitpunkt direkt nach der i.v. Injektion der 3 genannten Verbindungen wurde an Hand der injizierten Dosis und des Gewichtes der Ratten berechnet (113, S. 413).
Dieser Wert wird in % der Dosis pro Gramm Blut angegeben.

III. E R G E B N I S S E

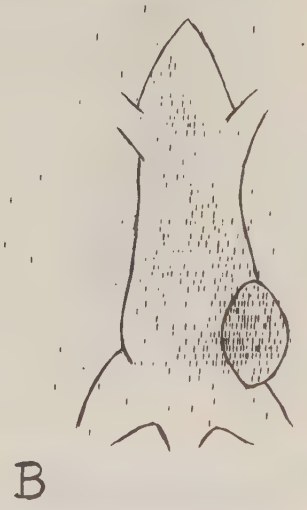
A. PVP-J 131

a. Scintigraphie

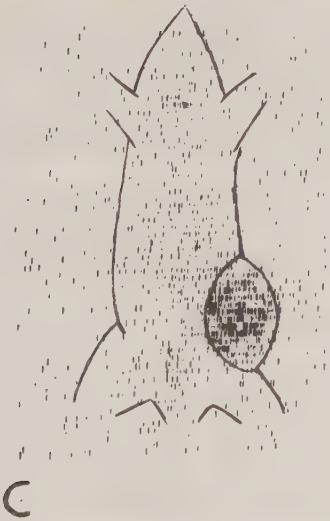
Die Scintigramme A-F wurden 3 Std., 1,2,3,4 und 5 Tage nach der i.v. Injektion von 20 µc PVP-J 131 geschrieben. In Abb. A (3 Std. nach der Injektion) findet sich noch eine diffuse Verteilung der Aktivität im Rumpf, die durch die Anordnung der großen Gefäße und des Herzens verursacht wird.- Die Abb. B (1 Tag nach der Injektion) zeigt bereits eine vermehrte Anreicherung im Tumor, während der übrige Körper noch immer eine diffuse Aktivitätsverteilung aufweist.- Die Abb. C gibt eine deutliche Impulszunahme über dem Tumor und Darstellung von Leber und Schilddrüse wieder. (Die Schilddrüsen wurden nicht blockiert, sondern sie wurden im Bohrloch mitgemessen, um die Menge an freiem Jodid zu bestimmen. Sie war jedoch verschwindend gering und betrug maximal 2 % der injizierten Dosis nach 5 Tagen).- Die Abb. D (3 Tage nach der Injektion) zeigt eine weitere Zunahme der Tumor-Aktivität und gleichzeitig den Zeitpunkt der günstigsten Tumor-Darstellbarkeit.- In Abb. E (4 Tage nach der Injektion) findet sich weiterhin eine gute Abgrenzbarkeit von Tumor und Schilddrüse.- Die Abb. F (5 Tage nach Injektion) weist nur noch geringe Aktivität im Tumor auf. Die Aktivität im übrigen Körper ist verschwindend gering bis auf diejenige der Schilddrüse.

Tumor-Scintigramme nach i.v. Injektion von PVP-J 131

3 Std. nach Injektion

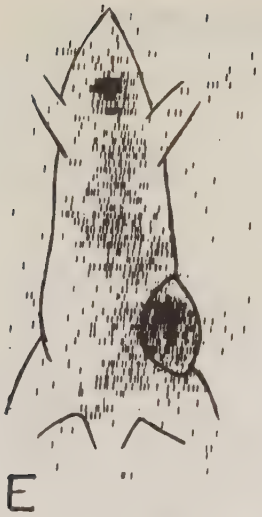


1 Tag nach Injektion

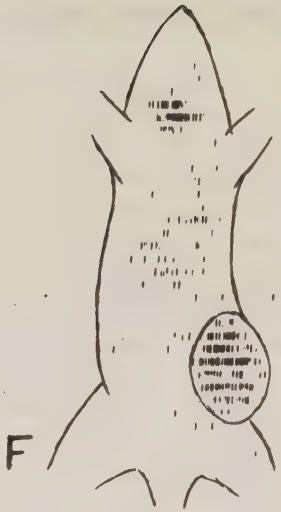


2 Tage nach Injektion

3 Tage nach Injektion



·4 Tage nach Injektion



.5 Tage nach Injektion

b) Quantitative Verteilung

Nach der Injektion von ~7 µc PVP-J 131 wurde zu den aus den Kurven ersichtlichen Zeitpunkten der Aktivitätsgehalt folgender Organe und Flüssigkeiten bestimmt: Tumor, Gehirn,Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Muskel, Knochen, Hoden, Magen und Darm, Blut und Urin. (Die Zeitpunkte entsprechen annähernd den bei der Scintigraphie gewählten.)
Die Verteilung der Aktivität in den Tumor tragenden Ratten wird in den Abbildungen 1,3,5 gezeigt. Die Konzentration der Aktivität wird in Prozent der verabreichten Dosis pro Gramm Körpergewebe angegeben.
Die Aktivität im Tumor steigt stetig an und erreicht nach 3 Tagen ihr Maximum (1,7 % Dos/g). Dann sinkt sie in annähernd gleicher Form wieder ab. Eine höhere spezifische Aktivität zum Zeitpunkt des Tumor-Maximums weist nur die Milz auf, die wie die Leber als Organ des R.E.S. das PVP in nicht zu vernachlässigender Menge speichert. Die Bedeutung der

Speicherung von PVP im R.E.S. und R.H.S. ist auch beim Knochen ersichtlich, dessen Aktivität nach Langzeitversuch (5 Tage nach der Injektion) der der Leber, der Milz und des Tumors direkt folgt. Die Blutaktivität fällt im Sinne einer Exponentialfunktion ab. Eine äußerst geringe spezifische Aktivität während der ganzen Versuchsdauer zeigt das Gehirn, wahrscheinlich infolge des Bestehens der Blut-Hirn-Schranke. Der maximale Quotient Tumor zu Hirn beträgt 192/1 (s.Tab. II) und besteht zum Zeitpunkt des Aktivitätsmaximums im Tumor, nach 3 Tagen. Eine ebenfalls nur geringe Speicherung findet sich im Muskel, der den nächst günstigsten Quotienten von 22/1 aufweist, der jedoch bereits nach 2 Tagen erreicht wird (s. Tab. II).
Die Blutaktivität der Tumor-Ratten am Versuchsbeginn lag zwischen 6 und 11 % Dos/g Blut; d.h. sie war stets höher als die maximale Tumor-Aktivität von 1,7 % Dos/g (3 Tage nach der Injektion).
Die Abbildungen 2,4,6 geben die weitgehend parallel durchgeführten Untersuchungen an nicht Tumor tragenden Ratten wieder. Die Geschwindigkeit des Blutaktivitätsabfalles ist bei beiden Tiergruppen die gleiche. Auch die Aktivitätskurven der verschiedenen Organe zeigen praktisch keine Unterschiede bei Tumor- und Kontrolltieren.
Einen Überblick über die Gesamtbilanz des PVP-J 131 zu den verschiedenen Zeitpunkten geben Abbildung 7 und 8, aus denen die Verteilungs- und Ausscheidungsdynamik des PVP-J 131 recht gut zu ersehen ist.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die scintigraphischen Ergebnisse des Aktivitätsanstieges und -abfalles im Tumor, einschließlich des Aktivitätsmaximums, durch die quantitativen Aktivitätsbestimmungen bestätigt werden.

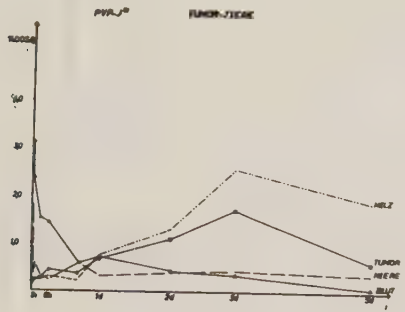


Abb. 1

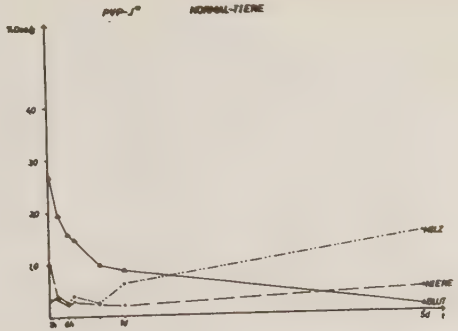


Abb. 2

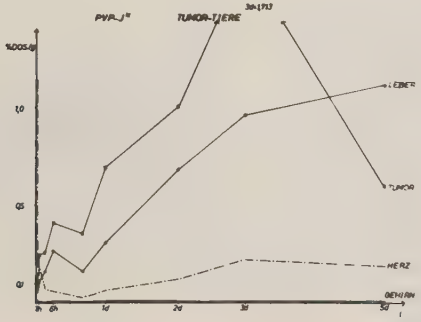


Abb. 3

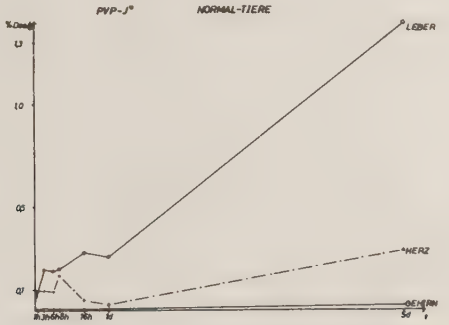


Abb. 4

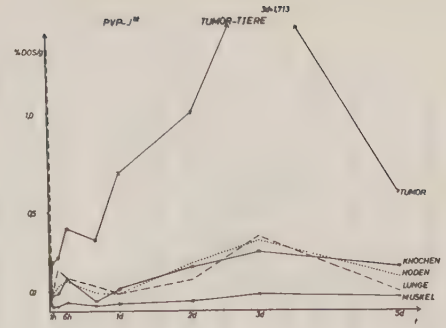


Abb. 5

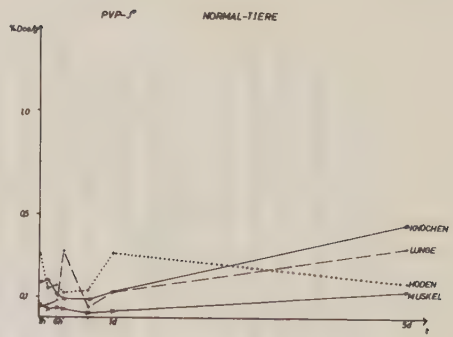


Abb. 6

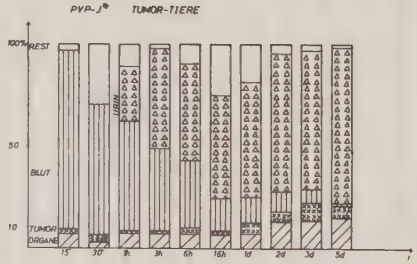


Abb. 7

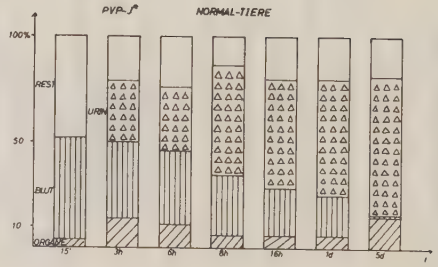


Abb. 8

B. Chlormerodrin-Hg 203

a. Scintigraphie

Die Scintigramme G-M wurden 3 Stunden, 1,2,3, 4 und 5 Tage nach der i.v. Injektion von ~ 20 µc Chlormerodrin-Hg 203 aufgezeichnet. Es liegen somit zeitliche Abstände vor, die denen der Untersuchung der quantitativen Organverteilung entsprechen, so daß Vergleichsmöglichkeiten gegeben sind.

In Abb. G (3 Stunden nach der i.v.Injektion) zeigt sich eine gute Darstellbarkeit der Nieren. Im Verhältnis zu der hohen Nierenaktivität ist die Aktivität pro Gramm Gewebe im übrigen Organismus (einschließlich Tumor) verschwindend gering, so daß sich bei der Einstellung des Aktivitätsmaximums über den Nieren andere Organe praktisch nicht darstellen.

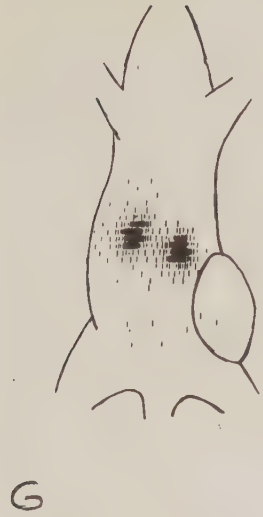
Auch wenn man bei der Einstellung am Scintigraphen das Aktivitätsmaximum über dem Tumor wählte und nicht über den Nieren, ließ sich die Tumoraktivität nicht von der des umgebenden Normalgewebes im Scintigramm trennen.

Die Abb. H (1 Tag nach der i.v.Injektion) weist eine hohe Aktivitätsanreicherung in beiden Nieren auf. Der Tumor hat jedoch auch hier keine so starke Anreicherung, daß er von den Nieren eindeutig abgrenzbar wäre.-

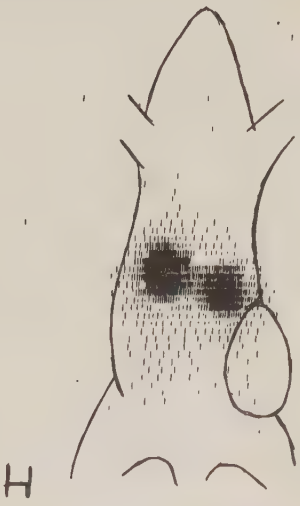
In den Abb. J-M (2,3,4 und 5 Tage nach der Injektion) zeigt sich eine abnehmende Intensität der Impulsrate über den Nieren. Eine vermehrte Anreicherung von Chlormerodrin-Hg 203 im Tumor-Gewebe gegenüber dem Normalgewebe läßt sich in keinem dieser 4 Scintigramme nachweisen.

Wie aus diesen Ausführungen ersichtlich ist, ist der Tumor zu keinem der untersuchten Zeitpunkte im Scintigramm nachweisbar, wohingegen die Nieren gut dargestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigt die gute Eignung von Chlormerodrin-Hg 203 zur Nieren-Scintigraphie. Zur

Tumor-Scintigramme nach i.v. Injektion von Chlormerodrin-Hg 203



3 Std. nach Injektion

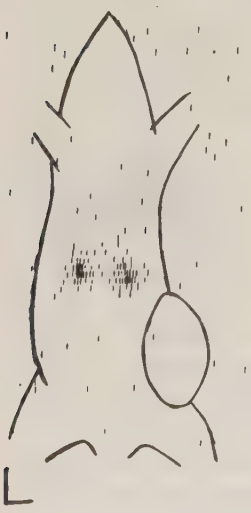


1 Tag nach Injektion

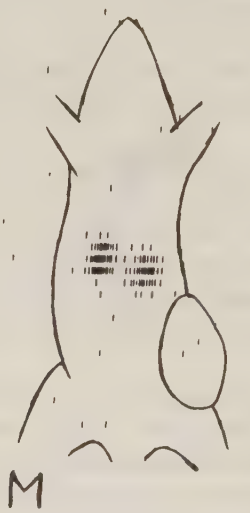
2 Tage nach Injektion

3 Tage nach Injektion

Diagnostik von peripher sitzenden Tumoren im Gegensatz zu Hirn-Tumoren scheint diese Verbindung zumindest bei der Ratte nicht geeignet zu sein.



4 Tage nach Injektion



5 Tage nach Injektion

b. Quantitative Verteilung

Nach der i.v. Injektion von ~ 5 µc Chlormerodrin-Hg 203 in 0,5-1,0 ml isoton. NaCl Lsg. wurden zu den aus den Kurven ersichtlichen Zeitpunkten Messungen von Organen und Flüssigkeiten (Tumor, Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Muskel, Knochen, Hoden, Magen und Darm, Blut und Urin) auf ihren Aktivitätsgehalt hin durchgeführt.
Die Verteilung der Aktivität in den Tumor tragenden Ratten ist aus den Abbildungen 9, 11, 13 ersichtlich. Der Tumor erreicht seine maximale spezifische Aktivität bereits nach 3 Stunden (0,3 % Dos/g). Es ist das ein höherer Wert als er in den anderen untersuchten Organen nach 3 Std. vorliegt.

Dennoch ist die spezifische Aktivität des Tumors verschwindend gering gegenüber derjenigen der Niere, deren Wert als einziger über dem des Tumors liegt. Die Niere hat zum gleichen Zeitpunkt wie der Tumor das Maximum ihrer spezifischen Aktivität, das 42 % Dos/g beträgt, und damit 140 fach höher ist, was man schon aus den Scintigraphien qualitativ ersehen konnte. Nach dem 3-Stunden-Wert sinkt die Tumoraktivität relativ schnell ab, annähernd parallel zu den Blutwerten. Es kommt somit auch bei den Langzeituntersuchungen zu keinem günstigeren Verhältnis, da die Aktivität nach 5 Tagen in der Niere 150 mal und in der Leber 5 mal höher als im Tumor ist. Die niedrigste spezifische Aktivität findet sich im Gehirn. Der maximale Quotient Tumor zu Gehirn beträgt 46/1 und wird nach 3 Std. erreicht (s.Tab. II). Der Hoden weist den nächst günstigsten Quotienten Tumor zu Organ auf, nämlich 20/1 einen Tag nach der i.v. Injektion. Deutlich niedriger, d.h. ungünstiger, ist der maximale Quotient Tumor zu Muskel = 12/1 (nach 3 Std.).

Die Aktivität des Blutes, wie sie am Anfang vorlag, betrug zwischen 7 und 10 % Dos/g; d.h. die Werte lagen stets über denen des Tumors, dessen Maximum 0,3 % Dos/g betrug.

Gleiche Untersuchungen wie mit den Tumor-Tieren wurden an tumorfreien Ratten durchgeführt (Abb. 10, 12,14). Dabei zeigt es sich, daß die Blutaktivität bei beiden Tiergruppen annähernd gleich schnell sinkt. Wir möchten daher meinen, daß der Tumor keinen wesentlichen Einfluß auf die Abklinggeschwindigkeit des Chlormerodrin-Hg 203 aus dem Blut hat.

In den Abbildungen 15 und 16 wird die Verteilung der Aktivität auf die Organe und Flüssigkeiten wiedergegeben. (Die gleichmäßigen Abstände der Säulen auf beiden Abbildungen entsprechen nicht gleichen zeitlichen Abständen.) Die Organe umfassen hier auch Magen-Darm-Trakt plus Inhalt. Kadaver und Faeces sind im "Rest" enthalten.-

Den Säulen ist der Verbleib des Chlormerodrin-Hg 203, seiner Verteilung im gesamten Rattenorganismus und seiner Ausscheidung aus diesem zu entnehmen.

Wie an Hand der Befunde der Scintigramme, aus denen in keinem Fall ein Tumor auch nur annähernd ausfindig gemacht werden konnte, bereits vermutet wurde, ist die quantitative Aktivitätsanreicherung von Chlormerodrin-Hg 203 im Ratten-Tumor nur äußerst gering. Auch Langzeitversuche führten zu keinem günstigeren Aktivitätsverhältnis des Tumors zum umgebenden Normalgewebe. Sehr hohe Werte der spezifischen Aktivität werden dagegen im Nierengewebe gemessen. Diese Erkenntnis findet bereits seit einigen Jahren in Form der Nieren-Scintigraphie Anwendung.

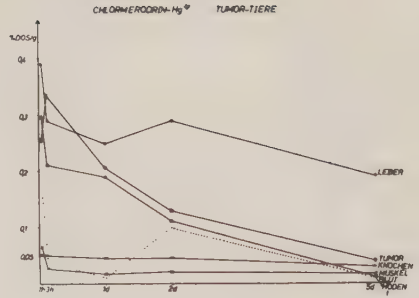


Abb. 9

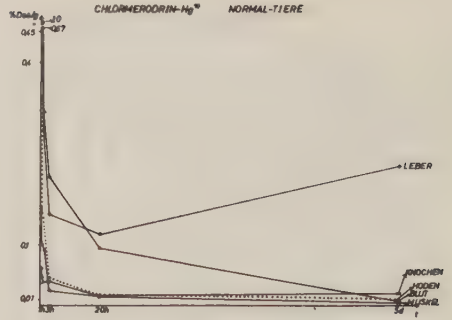


Abb. 10

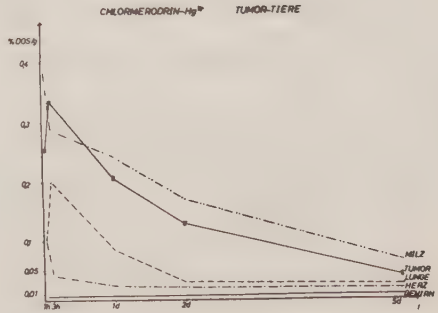


Abb. 11

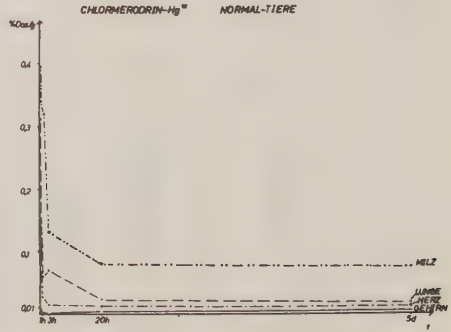


Abb. 12

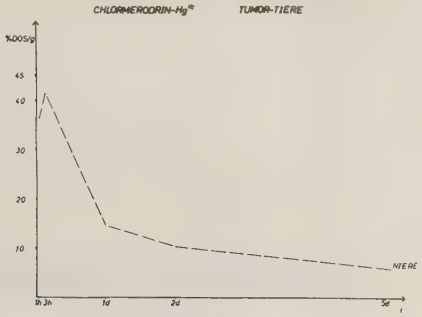


Abb. 13

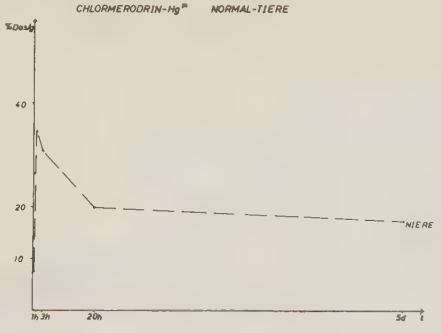


Abb. 14

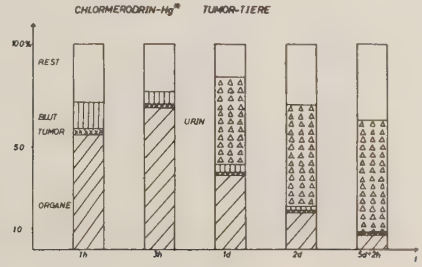


Abb. 15

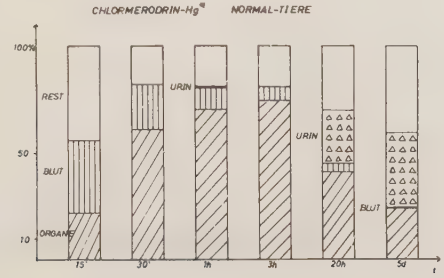


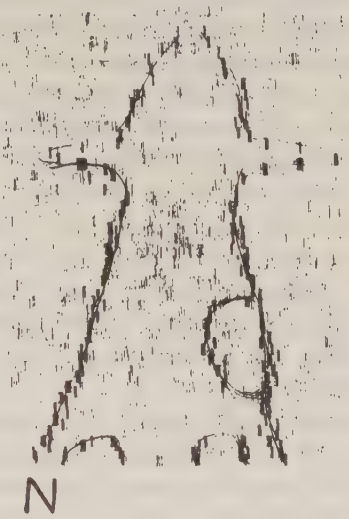
Abb. 16

C. TPPS-Co 57

a. Scintigraphie

Nach der i.v. Gabe von ~20 µc TPPS-Co 57 wurden Scintigramme zu gleichen Zeitpunkten wie bei den anderen Verbindungen geschrieben. Da jedoch in keinem der Scintigramme eine Aktivitätsanreicherung im Tumor nachweisbar war, und sich in den Aufzeichnungen stets nur eine mehr oder minder hohe Impulsrate der Leber darstellte, wurde nur eines der Scintigramme ausgewählt.

Die Abb. N gibt ein Scintigramm wieder (1 Tag nach der i.v. Injektionsvon~20 µc TPPS-Co 57), aus dem eine mäßige Aktivität über der Leber erkennbar ist. Eine Anreicherung im Tumor wird hierbei nicht sichtbar. Weitere Scintigramme führten zu gleichen Ergebnissen.



1 Tag nach Injektion

b. Quantitative Verteilung

Zu den aus den Abbildungen 17,19,21 ersichtlichen Zeitpunkten (zwischen 3 Std. und 3 Tagen nach der i.v. Injektion von 1 µc TPPS-Co 57 in 0,5 ml isoton. NaCl Lsg.) wurde der Gehalt an TPPS-Co 57 in folgenden Organen und Flüssigkeiten quantitativ bestimmt: Tumor, Gehirn,

Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Muskel, Knochen, Hoden, Magen und Darm, Blut und Urin.
Die Abbildungen 17, 19, 21 geben die Verteilung der Aktivität in den untersuchten Organen bei den Tumor tragenden Ratten wieder. Dabei zeigt es sich, daß die spezifische Aktivität des Tumors bereits nach 3 Std. ihren Höchstwert mit 0,6 % Dos/g erreicht hat. Dieser Wert wird während der Dauer der laufenden Versuche praktisch beibehalten. Die geringe, 3 Tage nach der i.v. Injektion zu beobachtende Erhöhung (um 0,058 % Dos/g) dürfte noch im Streubereich liegen. Die Tumoraktivität liegt über derjenigen von Gehirn, Muskel, Lunge, Hoden und Knochen (s. Abb. 17 und 19). Sie ist jedoch deutlich niedriger als die der Niere (s.Abb. 21), die als Ausscheidungsorgan dieses Stoffes fungiert. Sie ist auch niedriger als die der Leber und Milz, die das TPPS-Co 57 als eine dem Hämoglobin verwandte Substanz abbauen und daher anreichern. Die niedrigste Anreicherungsquote weist auch beim TPPS-Co 57 das Gehirn auf. Der maximale Quotient Tumor zu Gehirn wird 3 Tage nach der i.v. Injektion erreicht und beträgt 78/1 (s. Tab.II). Der maximale Quotient Tumor zu Muskel von 8/1 (nach 3 Std.) zeigt, daß außer im Gehirn die nächst günstigsten Bedingungen für eine Tumor-Diagnostik bei der Ratte mit dieser Verbindung im Muskel vorliegt.
Die berechnete Aktivität des Blutes am Versuchsbeginn mit TPPS-Co 57 bei Tumor-Ratten lag zwischen 9 und 10 % Dos/g Blut. Die maximale spezifische Tumoraktivität lag mit 0,6 % Dos/g Gewebe somit deutlich unter derjenigen der maximalen Blutaktivität.
Die Abbildungen 18,20,22 geben die Ergebnisse der Versuche an nicht Tumor tragenden Ratten, die über eine Zeit von 3 Tagen durchgeführt wurden, wieder.- In Anbetracht der nur geringen Differenzen der Blutaktivität zwischen Tumor- und Normal-Tieren kann die Beeinflußbarkeit der Abklinggeschwindigkeit des TPPS-Co 57 aus dem Blut durch den Tumor für unwahrscheinlich angesehen werden. Die übrigen Organe

zeigen bei beiden Tiergruppen ein weitgehend gleiches Verhalten.

Der Verbleib der gesamten Aktivität ist aus den Abbildungen 23 und 24 zu ersehen. (Die gleichmäßigen Abstände der Säulen auf beiden Abbildungen entsprechen nicht gleichen zeitlichen Abständen.) Die Organe schließen hier den Magen-Darm-Trakt nebst Inhalt mit ein. Im "Rest" sind Kadaver und Faeces enthalten.

Beim Vergleich der orientierenden, scintigraphischen Ergebnisse mit den quantitativen Organbestimmungen ist bei beiden Methoden eine gute Anreicherung des TPPS-Co 57 in der Leber nachweisbar, während der Aktivitätsgehalt des Tumros sehr gering ist.- Obwohl die spezifische Aktivität der Niere höher ist als diejenige der Leber, stellt sich im Scintigramm nur die Leber dar, da die Summe der Aktivitäten pro Gramm bei der Leber größer ist als bei der Niere.

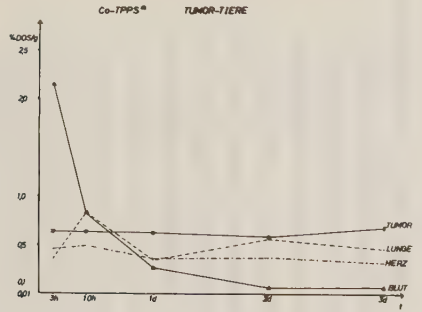


Abb. 17

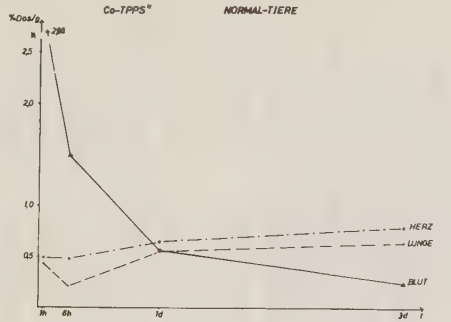


Abb. 18

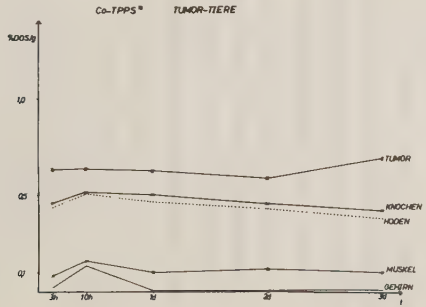


Abb. 19

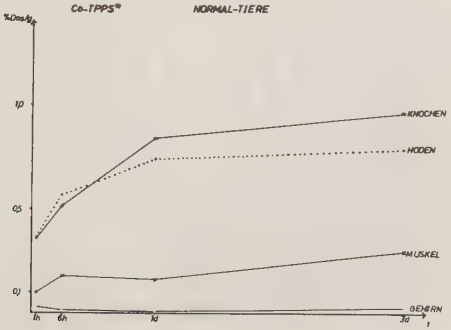


Abb. 20

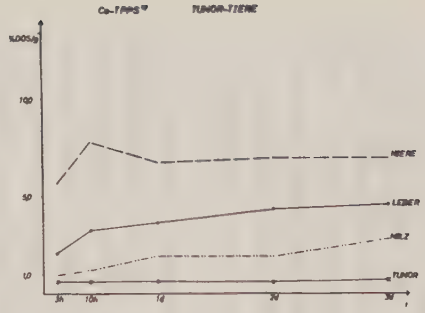


Abb. 21

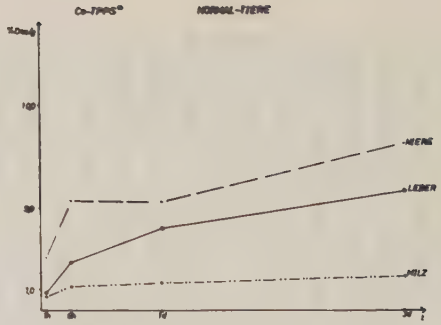


Abb. 22

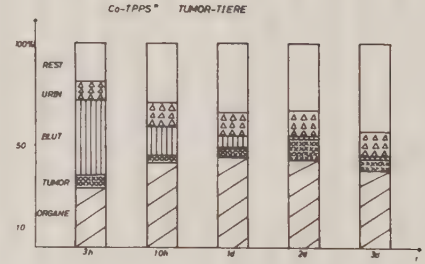


Abb. 23

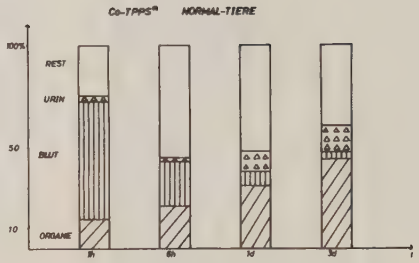


Abb. 24

Tabelle II

Zeitpunkt des Maximums des Quotienten Tumor/Organ.

Tumor zu	PVP-J 131		TPPS-Co 57		Chlormerodrin-Hg 203	
	Max. Quotient	Zeit	Max. Quotient	Zeit	Max. Quotient	Zeit
Gehirn	192	3d	77,7	3d	46,4	3h
Herz	12	16h	2,175	3d	8,55	1d
Lunge	8,08	1d	1,828	1d	3,9	1d
Leber	2,28	1h	0,299	3h	1,16	3h
Milz	1,79	15min	0,662	3h	1,16	3h
Niere	4,06	3d	0,114	3h	0,0141	1d
Hoden	7,94	1d	1,83	3d	19,5	1d
Muskel	21,8	2d	7,6	3h	11,85	3h
Knochen	7,09	16h	1,635	3d	6,28	3h
Blut	8,19	5d	9,32	3d	3,43	

IV. D I S K U S S I O N

Die in dieser Arbeit auf ihre Anreicherung in Ratten-Tumoren und ihre Verteilung in diesen Tieren untersuchten Verbindungen: PVP-J 131, Chlormerodrin-Hg 203 und TPPS-Co 57 gehören in die Gruppe der körperfremden Stoffe.
Wie die im Kapitel III aufgeführten Werte zeigten, weisen die 3 untersuchten Substanzen im Tumor-Gewebe keine absolute, jedoch eine relative Anreicherung auf; d.h. zu keinem Zeitpunkt betrug ihre spezifische Aktivität mehr als die maximale spezifische Blutaktivität, wenn auch eine zeitliche Verschiebung beider Maxima gegeneinander zu beobachten ist.
Die relative Anreicherung im Tumor-Gewebe ist abhängig von der unterschiedlichen Geschwindigkeit der Zu- und Abnahme der untersuchten Verbindungen in den einzelnen Organen und im Tumor. Aus den Abbildungen 1,3 und 5 (PVP-J 131); 9,11 und 13 (Chlormerodrin-Hg 203) und 17,19 und 21 (TPPS-Co 57) ist dieses Verhalten ersichtlich. Beim PVP-J 131 zeigen die meisten Organe (Milz, Muskel, Knochen, Leber) einen langsamen Aktivitätsanstieg und erreichen nach 3 Tagen

einen Höchstwert (nur die Leber-Aktivität steigt weiter) und sinken danach langsam wieder ab. Einige Organe weisen jedoch bereits am Versuchsbeginn (1 Std. nach der i.v. Injektion) hohe Aktivitäten auf (Lunge, Herz). Während der Dauer des ganzen Versuches sind die Werte des Gehirnes nahezu gleichbleibend niedrig.- Auch die spezifische Aktivität des Tumors nimmt langsam zu und erreicht erst nach 3 Tagen ihr Maximum von 1,7 % Dos/g. Dieser Wert liegt über dem von Leber, Niere, Lunge, Hoden, Knochen, Herz, Muskel und Gehirn zum gleichen Zeitpunkt. Danach sinkt die Tumor-Aktivität relativ schnell wieder ab. Die hohe spezifische Aktivität im Tumor-Gewebe einerseits und der günstige Quotient Tumor zu Muskel andererseits ermöglichten den scintigraphischen Nachweis des im Muskel eingebetteten Ratten-Tumors mit PVP-J 131.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen erhebt sich die Frage, ob auch beim Menschen durch Langzeituntersuchungen die Diagnostik von anderen als Hirn-Tumoren mit PVP-J 131 verbessert werden könnte.

Ganz anders verhält sich dagegen das Chlormerodrin-Hg 203. Die Mehrzahl der Organe weist einen äußerst schnellen Aktivitätsanstieg auf. Die maximalen Werte werden bei diesen bereits nach 1-3 Std. erreicht (Leber, Milz, Niere, Hoden, Lunge, Herz, Muskel). Danach fallen sie mehr oder weniger schnell wieder ab. Die Gehirnaktivität ist auch hier ständig nahezu gleichbleibend niedrig.

Die maximale Aktivität des Chlormerodrin-Hg 203 im Tumor wird bereits ebenfalls nach 3 Std. erreicht (0,3 % Dos/g). Dieser Wert ist äußerst niedrig. Das relativ günstige Verhältnis 3 Std. nach der Injektion vom Tumor zu Muskel und Knochen geht bald verloren, da die Tumor-Aktivität schnell sinkt, während die von Muskel und Knochen nahezu konstant bleibt. Ein peripher sitzender Tumor ließ sich daher bei der Ratte mit Chlormerodrin-Hg 203 im Scintigramm nicht nachweisen.

Beim TPPS-Co 57 erfolgt der Aktivitätsanstieg ebenfalls

schnell. Maximale Werte sind bei der Mehrzahl der Organe nach 3-10 Std. erreicht (Niere, Lunge, Herz, Knochen, Muskel, Hoden). Danach bleiben diese Werte während der ganzen Versuchsdauer nahezu unverändert. Ansteigend verhalten sich Leber und Milz. Niedrigere, weitgehend konstante Aktivität weist das Gehirn auf.
Auch das TPPS-Co 57 gelangt schnell in den Tumor. Das Maximum ist bereits mit 0,6 % Dos/g Tumor nach 3 Std. erreicht. Danach bleibt dieser Wert während der Versuchsdauer praktisch konstant. Die Anreicherung von TPPS-Co 57 im Tumor ist gering; da außerdem die Aktivität der Organe im Verhältnis nicht schneller sinkt als die des Tumors, läßt sich bei der Ratte der peripher sitzende Tumor mit TPPS-Co 57 im Scintigramm nicht nachweisen.

Diese unterschiedliche Zu- und Abnahme der untersuchten Verbindungen in den Organen und im Tumor ergibt das Aktivitätsverhältnis Tumor zu Normalgewebe. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit berechnet und angegeben als Zeitpunkt des Maximums des Quotienten Tumor zu Organ (s. Tabelle II). Dieser Quotient ist von entscheidender Bedeutung für die Tumornachweisbarkeit in den entsprechenden Geweben. Die Ergebnisse zeigen, daß bei sämtlichen 3 Verbindungen besonders günstige Quotienten das Gehirn aufweist: PVP-J 131 = 192/1 (nach 3 Tagen), Chlormerodrin-Hg 203 = 46/1 (nach 3 Std.), TPPS-Co 57 = 78/1 (nach 3 Tagen). Die nächst günstigen Quotienten zeigt ebenfalls bei allen drei Verbindungen der Muskel: PVP-J 131 = 22/1; Chlormerodrin-Hg 203 = 12/1; TPPS-Co 57 = 8/1. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß bei genügender Aktivitätsanreicherung im Tumorgewebe sich Tumoren im Bereich des Gehirns oder der Muskulatur mit den untersuchten Substanzen bei der Ratte am leichtesten nachweisen lassen.

Bei der Betrachtung der in dieser Arbeit bestimmten Tumor-Hirn-Quotienten wird die in der Literatur beschriebene,

gute Eignung von PVP-J 131 (99/76/116/65) und Chlormerodrin-Hg 203 (z.B. 15/4/25/90/91) zur Hirn-Tumor-Diagnostik verständlich. Über erfolgreiche Ergebnisse bei der Darstellung von peripher sitzenden Tumoren (im Gegensatz zu Hirn-Tumoren) mit Chlormerodrin-Hg 203 konnte in den veröffentlichten Arbeiten bisher nur bei der Niere berichtet werden. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um eine "relative", sondern um eine "negative Anreicherung" im Tumor-Gewebe. Dieser Befund wurde durch die vorliegende Arbeit bestätigt, in der ebenfalls nur eine geringe relative Anreicherung im peripheren Tumor gemessen werden konnte, die für einen scintigraphischen Nachweis nicht ausreichend war.
Die beim PVP-J 131 in den hier aufgeführten Untersuchungen festgestellte, verhältnismäßig günstige relative Anreicherung im Ratten-Tumor findet in der Literatur zur Diagnostik von peripheren Tumoren beim Menschen bisher keine Erwähnung; möglicherweise, weil die zur Diagnostik benötigte Dosis von PVP-J 131 eine zu große Strahlenbelastung mit sich brächte.
Wie in der Arbeit von WINKELMAN (108) wies die Tumor-Aktivität in den hier vorliegenden Untersuchungen mit TPPS-Co 57 deutlich höhere Werte auf als die des Muskels. Es konnte jedoch im Scintigramm nicht wie in der zitierten Arbeit ein Tumor nachgewiesen werden, obwohl der Tumorsitz in beiden Arbeiten der gleiche war. Ob dieser Befund durch einen unterschiedlichen histologischen Tumoraufbau oder durch die Verabreichung einer unterschiedlich hohen Dosis bedingt ist, ist nicht geklärt. (Die zum Scintigramm verwendete Dosis von TPPS-Co 57 wurde in der Arbeit von J. WINKELMAN nicht angegeben.)

Stets ist bei der Untersuchung zum Zweck der Tumor-Diagnostik mittels radioaktiv markierter Substanzen von besonderem Interesse der Ort der Aktivitätsablagerung im Tumorgewebe und die Form des Anreicherungsmechanismus gewesen. Für die meisten Verbindungen ist diese Frage jedoch ein

ungelöstes Problem geblieben.
Ausführlich behandelt und diskutiert wird diese Frage von MUNDINGER (67) an Hand verschiedener in der Hirn-Tumor-Diagnostik gebräuchlicher Substanzen. Er unterteilt den Anreicherungsmechanismus der in der Hirn-Tumor-Diagnostik verwendeten Substanzen in 3 Gruppen: 1) Elemente, die als Substanzen bereits im Körper vorkommen, die eine quantitative Rolle in Stoffwechselprozessen spielen und eine schnelle Reaktionsgeschwindigkeit in Hirn-Tumoren zeigen (Phosphor, Kalium u.s.w.); 2) Elemente, die obwohl sie eine große Affinität zum Tumor haben (As, Ga, Cu, Bi), keine quantitative Rolle in Stoffwechselprozessen spielen; 3) chemische Verbindungen, die als Träger für Radioisotopen verwendet werden,und die sich wahrscheinlich bevorzugt interstitiell ablagern auf der Grundlage von Permeabilitätsstörungen in der pathologischen Region (Jod-Verbindungen). Unter Punkt 3) fällt das mit J 131 markierte Human-Serum-Albumin = RIHSA. Man nimmt an, daß eine extravasculäre Ablagerung in der Gegend des pathologischen Prozesses allgemein stattfindet durch eine Permeabilitätsstörung. Es gibt eine gewisse Linearität zwischen dem Grad des Schadens der Gefäßregion und der Anreicherungsgeschwindigkeit. Die Bedingungen der kleinsten Kapillaren und der neuen Gefäßbildungen und des lokalen Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke mit Exsudation von Plasma in diesen Regionen sind die Hauptgründe der Anreicherung. Zu Punkt 2) wird Bi 206 zitiert, das eine zellulär gebundene und unterschiedlich starke Affinität zu den einzelnen Tumoren mit einer echten und lang andauernden Anreicherung in den Tumor-Zellen aufweist.
Über den Anreicherungsmechanismus der in dieser Arbeit untersuchten Substanzen liegen weitgehend nur Vermutungen vor.
Man nimmt an, daß das PVP-J 131 infolge erhöhter Gefäßdurchlässigkeit im Tumor abgelagert wird. Das Molekulargewicht des gewöhnlich verwendeten PVP von ca. 40 000 entspricht ungefähr demjenigen des Serum-Albumin. Es

ist daher möglich, daß es wie dieses im Interstitium abgelagert wird. PYTLYK (76) meint in seiner Arbeit über Hirn-Tumor-Diagnostik mit PVP-J 131 zu diesem Punkt, daß der Mechanismus, der für die selektive Lokalisation der verschiedenen zur Hirn-Tumor-Diagnostik verwendeten Substanzen verantwortlich ist, nicht bekannt sei. Man vermute, daß aus dem Gefäßsystem in den Tumor eine passive Diffusion stattfinde. Es müsse jedoch noch geprüft werden, ob das umgebende Ödem, ein pathologisches Gefäßsystem des Tumors, eine Stoffwechseleigentümlichkeit des Tumors oder eine Kombination dieser Faktoren veranwortlich sei.
Vom Chlormerodrin-Hg 203 ist bisher nur als sicher bekannt, daß es in der Niere in den Tubuluszellen fixiert wird. LONG (55) beschreibt die Verteilung von Chlormerodrin-Hg 203 nach der i.v. Injektion und gibt an, daß 30 % der gesamten Radioaktivität im Blutstrom von den Erythrocyten transportiert würden. Von den restlichen 70 % im Plasma seien 98 % proteingebunden. Es kann daher vermutet werden, daß das Chlormerodrin-Hg 203 ebenfalls interstitiell angelagert wird.
Auch über den Lokalisationsmechanismus von TPPS-Co 57 im Tumor-Gewebe ist nichts bekannt. WINKELMAN (108) geht in einer seiner Arbeiten über Tumor-Diagnostik mit TPPS-Co 57 bei Mäusen auf dieses Problem ein. Er ist der Meinung, daß es sich möglicherweise um eine einfache Diffusion handele. Früher habe man angenommen, daß Porphyrine nur im nekrotischen Tumor-Gewebe mittels Proteinbindung abgelagert würden. Jedoch habe man die Anwesenheit von verabreichtem Hämatoporphyrin klar im Cytoplasma intakter Tumor-Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie nachweisen können. Das Hämatoporphyrin würde fest an das Protein der löslichen Phase des Cytoplasma gebunden.

Sieht man sich die Kurven unter dem Gesichtspunkt der Strahlenbelastung an, die bei der Umsatzbestimmung entsteht, so ist ersichtlich, daß das Chlormerodrin-Hg 203 außer in der Niere im Durchschnitt niedrigere Aktivitäten

aufweist als die beiden anderen Substanzen. Bis zum dritten Tag nach der i.v. Injektion zeigt das TPPS-Co 57 in nahezu sämtlichem Organen, bis auf die Milz, eine höhere Aktivität als das PVP-J 131. Dies ist besonders der Fall bei den großen Organen, wie der Niere und der Leber.

Beim PVP-J 131, das sich bei den hier durchgeführten Versuchen zur Diagnostik von Tumoren in der Umgebung von Muskulatur als am geeignetsten erwies, findet sich in der Leber und Milz auch nach 5 Tagen noch eine relativ hohe Aktivität. Auch die Aktivität im Knochen zu diesem Zeitpunkt ist nicht gering. Die genannten Organe gehören dem R.E.S. und dem R.H.S. an, in dem das PVP gespeichert wird, und aus dem es teilweise nur sehr langsam wieder ausgeschieden wird, wie auch am Menschen gezeigt wurde (OEFF 115).- Trotz der relativ guten Ergebnisse mit PVP-J 131 im Scintigramm bei WALKER-256-Carcinosarcoid tragenden Ratten ist es fraglich, ob die genannte Substanz zur Tumor-Diagnostik beim Menschen außerhalb des Gehirns geeignet ist. Die benötigte Dosis wird höher sein müssen als beim Hirn-Tumor. Von Nachteil ist außerdem das relativ lange Verbleiben der Substanz im Organismus.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Ratten mit einem peripher sitzenden, von Muskulatur umgebenen Tumor wurde PVP-J 131, Chlormerodrin-Hg 203 und TPPS-Co 57 i.v. injiziert. Durch wiederholte Scintigraphie bis zu 5 Tagen nach der Injektion wurde der Verlauf der Aufnahme der Verbindungen in den Tumor und ihre Verteilung im Rattenorganismus geprüft. Die so ermittelten semiquantitativen Befunde wurden durch quantitative Verteilungsuntersuchungen in verschiedenen Organen, Blut und Tumor bestätigt.- Dabei ergab sich beim PVP-J 131 eine gute Darstellbarkeit

des Tumors im Scintigramm, wobei der optimale Befund 3 Tage nach der Injektion vorlag. Ebenfalls am dritten Tag nach der Injektion erreichte bei der quantitativen Bestimmung der Tumor seine maximale spezifische Aktivität von 1,7 % Dos/g. Dieser Wert lag über dem von Leber, Niere, Lunge, Hoden, Knochen, Herz, Muskel und Gehirn zum gleichen Zeitpunkt. Eine höhere spezifische Aktivität während des Tumor-Maximums wies nur die Milz auf, die wie die Leber als Organ des R.E.S. das PVP in nicht zu vernachlässigender Weise speichert.
Es zeigte sich an Hand dieser Befunde, daß die Langzeituntersuchungen mit PVP-J 131 zu einem günstigen Ergebnis führten. Es wurde daher die Frage aufgeworfen, ob auch beim Menschen durch Langzeituntersuchungen die Diagnostik von anderen als Hirn-Tumoren mittels PVP-J 131 verbessert werden könnte.

Bei den über die Zeitspanne von 5 Tagen durchgeführten Untersuchungen mit Chlormerodrin-Hg 203 und TPPS-Co 57 konnte in keinem der Scintigramme ein Tumor nachgewiesen werden. So zeigten dann auch bei beiden Verbindungen die quantitativen Untersuchungen eine sehr niedrige, spezifische Tumor-Aktivität, die bereits nach 3 Std. erreicht wurde, und die für Chlormerodrin-Hg 203 = 0,3 % Dos/g und für TPPS-Co 57 = 0,6 % Dos/g betrug. Leider führten Langzeituntersuchungen hier nicht zu einem positiven Ergebnis, da es auch im Verlauf der weiteren Untersuchungen zu keinem günstigeren Verhältnis von Tumor zum umgebenden Normalgewebe, in diesem Falle der umgebenden Muskulatur, kam.
Mit Chlormerodrin-Hg 203 ließen sich im Scintigramm die Nieren sehr gut darstellen. Ihre spezifische Aktivität zum Zeitpunkt des Aktivitätsmaximums des Tumors betrug 42 % Dos/g und lag somit 140 fach höher als diejenige des Tumors.
TPPS-Co 57 führte zu einer Darstellung der Leber im Scintigramm, obwohl die Leber eine geringere spezifische Akti-

vität als die Niere aufwies. Dieses Ergebnis ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Leber den Nieren an Masse stark überlegen ist.

Weiterhin wurde der optimale Quotient Tumor zu Normalgewebe für jedes der untersuchten Organe berechnet. Dabei wies bei sämtlichen 3 Verbindungen der Quotient Tumor zu Gehirn die höchsten Werte auf. Dieses Ergebnis macht die erfolgreiche Anwendung besonders von Chlormerodrin-Hg 203 und PVP-J 131 in der Hirn-Tumor-Diagnostik beim Menschen verständlich.

Die Muskulatur zeigte bei ebenfalls allen 3 Substanzen die nächst günstigsten Quotienten. Daraus wäre zu folgern, daß bei genügender Aktivitätsanreicherung im Tumor-Gewebe sich von Gehirn oder Muskulatur umgebene Tumoren mit den untersuchten Substanzen bei der Ratte am leichtesten nachweisen ließen.

L i t e r a t u r

1. ACHAVAL, A., W.N. TAUXE, E.E. GAMBILL: Scintillation scanning of the liver.
Mayo Clin. Proc. 40: 206-15, 1965.

2. ACKERMAN, N.B., A.S. Mc FEE: Radioisotope liver scanning in children as a diagnostic aid to the surgeon.
Surg. Gynec. Obstet. 117: 41-3, 1963.

3. ACKERMAN, N.B. u. A.S. Mc FEE, J.A. BLUM, E.L. MAKOWSKI, O.H. WANGENSTEN: Multiple organ cancer screening with diagnostic radioautographic procedures.
J.A.M.A. 183: 36-9, 1963.

4. AFIFI, A.K., R.R. MORRISON, A.L. SAHS, T.C. EVANS: A comparison of chlormerodrin-Hg 203 scinti-encephaloscanning with neuroradiology and electroencephalography for the localization of intracranial lesions.
Neurology 15: 56-63, 1965.

5. ANDREWS, G.A., B.W. SITTERSON, D.A. ROSS: The use of scanning in thyroid cancer. S. 312-25.- Progress in medical radioisotope scanning. U.S. Atomic energy commission.
Editors: R.M. KNISELEY et al. Okt. 1962.

6. ANGER, H.O. and A. GOTTSCHALK: Localization of brain tumors with the positron scintillation camera.
J. Nucl. Med. 4: 326-30, 1963.

7. ARONOW, S. and G.L. BROWNELL: Positron scanning of liver and pancreas. S. 105-12.
The international A.E.A. and W.H.O.
Vienna 22.-27.Febr. 1959.

8. ASKENASY, H.M., M. ANBAR, Y. LAOR, Z. LEWITUS, I.Z. KOSARY, S. GUTTMAN: The localization of intracranial space occupying lesions by fluoroborate ions labelled with fluorine 18.
Amer. J. Roentgen. 88: 350-4, 1962.

9. BAUER, F.K.: Scanning in the thyroid cancer.- Wie Nr.7.

10. BELL, R.L.: Concentration of labelled tri-iodothyronine and radioactive albumin in human cerebral neoplasms.
J. Nucl. Med. 1:180-5, 1960.

11. BENDER, M.A.: Liver scanning. S. 178-82 J.L. QUINN: Scintillation Scanning in Clinical Medicine.
W.B. SAUNDERS Company, Philadelphia u. London, 1964.

12. BENDER, M.A., M. BLAU: Pancreas scanning with Se 75 L-Selenomethionine.
S. 87-92. Wie Nr.11.

13. BENDER, M.A., M. BLAU: Detection of liver tumors with J 131 rose bengal.
Wie Nr.7.

14. BENDER, M.A., M. BLAU: Brain-tumor localization with γ-emitting isotopes.
Wie Nr. 5.

15. BLAU, M. M.A. BENDER: Radiomercury (Hg 203) labelled Neohydrin: new agent for brain tumor localization.
J. Nucl. Med. 3:83-93, 1962.

16. BLAU, M., M.A. BENDER: Mechanism of isotope localization. Wie. Nr. 5.

17. BLAU, M., M.A. BENDER: Se-75-selenomethionine for visualization of the pancreas by isotope scanning.
Radiology 78:974-74 , 1962.

18. BLAU, M.+ M.A. BENDER: Fluorine 18: a new isotope for bone scanning
J. Nucl. Med. 3:332-4, 1962.

19. BLAU, M., M.A. BENDER: Radiomercury (Hg 203) labelled neohydrin: a new agent for brain tumor localization.
J. Nucl. Med. (convention issue) p. 35, 1959.

20. BORGHGRAEF, R.R.M., R.F. PITTS: The distribution of Chlormerodrin (Neohydrin) in tissues of the rat and dog.
J. Clin. Invest. 35: 31-37,1956.

21. BORGHGRAEF, R.R.M. u.R.F. PITTS, M.E. PARKS, W. VAN WOERT, M.B. Mc LOED: Plasma regression, distribution and excretion of radiomercury in relation to diuresis following the intravenous administration of Hg 203 labelled chlormerodrin to the dog.

J. Clin. Invest. 35: 1055-66, 1956.

22. BRINKMAN, C.A., A.V. WEGST, E.A. KAHN: Brain scanning with mercury 203 labelled neohydrin.

J. Neurosurg. 19: 644-51, 1962.

23. BUCY, P.C., J.S. CIRIC: Brain scans in diagnosis of brain tumor: scanning with chlormerodrin Hg 203 and chlormerodrin-Hg 197.

J.A.M.A. 191: 437-43, 1965.

24. BULL, J.W., J. MARRYAT: Isotope encephalography: experience with 100 cases.

Brit. Med. J. 5433: 474-80, 1965.

25. BULL, J.W.: Experiences in the localization of intracranial tumors with Hg 203.

Proc. Roy. Soc. Med. 57: 1049-49, 1964.

26. CHRISTIE, J.H., W.J. Mac INTYRE: Liver scanning. Wie Nr. 5.

27. Detection of liver metastases.

Lancet: 31, 1964 (kurzer Bericht).

28. DISCHE, S.: The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in the thyroid swellings.

Cancer 17: 473-9, 1964.

29. DISCHE, S.: The isotope renogram in carcinoma of the cervix.

Amer. J. Roentgen. 90: 149-56, 1963.

30. DONATO, L., M.F. BECCHINI and S. PANICHI: Liver scanning with colloidal radiogold.

S. 87-103. Wie Nr.7.

31. EDSTROM, R. and E. BERNE: Radioactive brain tumor scanning, memorized and played back with stepwise impulse suppression.

Acta Neurol. Scand. 37: 129-44, 1961.

32. EINHORN, J.: Detection of space occupying in the liver.
Acta Radiol. (Stockholm) 57: 366-72, 1962.

33. ENTZIAN, W., S.A. RONOW, A.H. SOLOWAY, W.H. SWEET: A preliminary evaluation of F-18 labeled tetrafluoborate as a scanning agent for intracranial tumors.
J. Nucl. Med. 5: 542-50, 1964.

34. ERNST, H. und U. BAUER: Nachweis von Lebermetastasen durch Verlaufsmessung der Leberaktivität nach rektaler Radiojodapplikation.
Fortschr. Roentgenstr. 100: 701-2, 1964.

35. FEINDEL,W., Y.L. YAMAMOTO, D.L. Mc RAE, J. ZANELLI: Contour brain scanning with iodine and mercury compounds for detection of intracranial tumors.
Amer. J. Roentgen. Vol 92 No 1: 177-86, 1964.

36. FEINDEL, W., Y.L. YAMAMOTO, D.L. Mc RAE, J. ZANELLI: Comparison of radioactive iodinated serum albumin (RISA) and radioactive mercury 203 for brain scanning.
J. Neurosurg. 21: 1-6, 1964.

37. FISCHER, J., R. WOLF: Die scintigraphische Darstellung der Milz mit Radiochrom (Cr51).
Deutsch.Med. Wschr. 88: 305-8, 1963.

38. FLEMING, W.H., J.D. Mc ILRAITH, E.R. KING: Photoscanning of bone lesions utilizing Sr85.
Radiology 77: 635-6, 1961.

39. FRIEDMAN, G., O. WILCKE: Vergleichende Untersuchungen der Kontrastmittel- und Isotopendiagnostik bei Hirntumoren.
Deutsch.Med. Wschr. 87: 2311-4, 1962.

40. GOTTSCHALK, A., K.R. Mc CORMACK, J.E. ADAMS, H.O.ANGER: A comparison of results of brain scanning using Ga68-EDTA and the positron scintillation camera with Hg 203 -neohydrin and the conventional focused collimator scanner.
Radiology 84: 502-6, 1965.

41. GREEN, Dr. J.P.: Localization of J 131 labelled Antibodies to Fibrinogen in Human Tumours.
Proc. Roy. Soc. Med. 57: 1052-53, 1964.

42. GREIF, R.L., W.J. SULLIVAN, G.S. JACOBS and R.F. PITTS: Distribution of radiomercury administered as labelled Chlormerodrin (Neohydrin) in kidneys of rats and dogs.
J. Clin. Invest. 35: 38-43, 1956.

43. HAACKE, W .u.R. WOLF: Die scintigraphische Darstellung von Hirntumoren mit Hg 197-markierten Substanzen.
Fortschr. Roentgenstr. 102: 88-89, 1965.

44. HAACKE, W.u.R. WOLF: Über die Möglichkeit und Lokalisation von Hirntumoren mittels radioaktiver Substanzen.
Krebsforsch. Krebsbekämpf. 5: 217-22, 1964.

45. HAYNIE, T.P., A.C. SVOBODA and G.D. ZUIDEMA: Diagnosis of pancreatic disease by photoscanning.
J. Nucl. Med. 5: 90-4, 1964.

46. HAYNIE, T.P. + B.H. STEWART, D.M. KURTZ: Clinical application of renal scanning.
S. 231-44. Wie Nr.11.

47. HAYNIE, T.P. + B.H. STEWART, M.M. NOFAL, E.A. CORR, W.H.BEIERWALTES, A. ARBOR: Diagnosis of renal vascular disease and renal tumors by photoscanning.
J.A.M.A. 179: 137-40, 1962.

48. HERRMANN, H. und BÖLKE,L.: Zur Darstellung markierter Protoporphyrin-Komplexe.
Die Naturwissenschaften 51 (Heft 5): 110, 1964.

49. IMARISIO, J.J., R.D. GAMEZ, H.C. VORIS and E.KAPLAN: Evaluation of Na- J 131 brain tumor localzation.
J. Neurosurg. 19: 1044-9, 1962.

50. IZENSTARK, J.L.: Scintillation scan techniques in the evaluation of renal disease.
S. 245-57. Wie Nr.11.

51. KOFMAN, S., H.H. SKY-PECK, Y. THIBAUDEAU, R.D. RAY, S.G. TAYLOR: The use of strontium-85 in the evaluation of bone metastases. A preliminary report.

J. Nucl. Med. 4: 9-17, 1963.

52. KONIG, M.P. und E. FREY: Die Scintigraphie der Schilddrüsentumoren.

Bull. Schweiz. Akad. Med.Wiss. 18: 482-93,1963.

53. KVICALA, V.: Die Bedeutung der Gammaencephalographie (GEG) für die Diagnostik von Hirngeschwülsten.

Zbl. Neurochir. 23: 12-22, 1962.

54. LIBBY, R.L.: Statistical evaluation of J 125 vs J 131 for scanning cold lesions.

J. Nucl. Med. 5: 887-894, 1965.

55. LONG, R.G. und WINKELMAN, J.W., J.G. Mc ATEE: Evaluation of radioactive compounds for the external detection of cerebral tumors.

Cancer. Res. 23: 98-108, 1963.

56. MATHEWS, C.M.: Comparison of coincidence counting and focusing collimators with various isotopes in brain tumor detection.

Brit. J. Radiol. 37: 531-43, 1964.

57. MATHEWS, C.M.and G. MOLINARO: A study of the relative value of radioactive substances used for brain tumor localization.

Brit. J. Exp. Path. 44: 260-77, 1963.

58. Mc AFEE, J.G.,G.F. FUEGER: The value and limitations of scintillation scanning in the diagnosis of intracranial tumors.
S. 183-217. Wie Nr. 11.

59. Mc AFEE, J.G., G.F. FUEGER: Scanning of the liver, mediastinum and kidney.
Wie Nr. 5.

60. Mc AFEE, J.G. u. H.N.WAGNER:
Visualization of renal parenchyma by scinti-scanning with Hg 203-Neohydrin.

Radiology 75: 820-21, 1960.

61. Mc GINNIS, W.R. EYLER, L. DU SAULT, K. KRISTEN: Mercury-203 brain scanning. A method of clinical classification.

Radiology 80: 264-6, 1963.

62. MEADOWS, P.: Thyroid nodules.
S. 296-311. Wie Nr. 5.

63. MEALEY, J. Jr., J.R. DEHNER, J.C. REESE: Clinical comparison of two agents used in brain scanning radio-iodinated serum albumin vs Chlormerodrin-Hg 203.

J.A.M.A. 189: 260-4, 1964.

64. MEDENWALD, H.: Die Markierung von Polyvinylpyrrolidon mit radioaktivem Jod.

Z. Naturforschg. 17b: 113-120, 1962.

65. MILLIKAN, C.H. u. G.P. SAYRE: Clinicopathologic conference: A comatose patient résumé of case.

Proc. Mayo Clin. 39: 380-392, 1964.

66. MUNDINGER, F., H. GERHARD: Untersuchungen über die Verteilung der zur Hirn-Tumor-Diagnostik verwendeten Radioisotope in der Blutbahn, in experimentellen Tumoren und menschlichen Hirngeschwülsten.

Acta Neurochir. (Wien) 11: 398-415, 1963.

67. MUNDINGER, F.: The localization of brain tumors by means of radioisotopes.

Centex Publishing Company-Eindhoven (Netherlandes), 1962.

68. MUNDINGER, F.: Ergebnisse der extracraniellen Lokalisation und Artdiagnose von Hirntumoren mit Bi 206.

Nuclearmed. Vol. 1 Nr. 2: 167-174, 1961.

69. MOUCHETTE, R., G. MERCHE, V. BAUDINET: La place et l'interet de la gamma-encephalographie dans l'exploration des lesions intracraniennes.

Acta Neurol. Belg. 62: 292-318, 1962.

70. ODA, F.T., W.D. GIBBS, G.A. ANDREWS: Distribution of radioisotopes in tumors of the rat liver.

J. Nucl. Med. 4: 18-28, 1963.

71. O'DONNEL, T.A.: Liverscanning for extrahepatic tumors.
Amer. J. Roentgen. 90: 1059-62, 1963.

72. OESER, H., H. ERNST, U. BAUER: Nachweis von Lebermetastasen mit Hilfe von Radionukleiden.
Münch. Med. Wschr. 106: 1460-3, 1964.

73. OESER,H. u. H.J. HERMS:
Können Isotope die Frühdiagnostik des Krebses verbessern?
Deutsch. Med.J. 13: 642-4, 1962.

74. OTTO, D.L., N.H. HORWITZ, R.S. KURTZMAN: Radioactive J 131 and P 32 as aids in the diagnosis of lesions of the stomach.
Amer. J. Roentgen. 91: 784-95, 1964.

75. OVERTON, M.C. 3d u. S.R. SNODGRASS and T.P. HAYNIE:
Brain scans in neoplastic intracranial lesions: scanning with Chlormerodrin-Hg 203 and Chlormerodrin-Hg 197.
J.A.M.A. 192: 747-51, 1965.

76. PITLYK, Pj., W.N. TAUXE, F.W.L. KERR, R.E. SEDLACK:
Location of brain tumors with polyvinylpyrrolidone- J 131.
Arch. Neurol. (Chicago) 9: 437-43, 1963.

77. PLANIOL, T., O. BETTI: Diagnostic des meningeomes intracraniennes par la gamma-encephalographie.
Rev. Neurol. (Par.) 105: 420-9, 1961.

78. PLANIOL, T., O. BETTI: Diagnostic des lesions intracraniennes par la gamma-encephalographie à l'aide de la serum albumin marquée à l'iode-131.
Wie Nr.7.

79. POCHINI, E.E.: Profile counting. Wie Nr.7.

80. RHOTON, A.L.Jr. u. A.M. CARLSSON, M.M. TER-POGOSSIAN:
Posterior fossa tumors. Localization with radioactive mercury (Hg 197 or Hg 203) labelled Chlormerodrin.
Arch. Neurol. (Chicago) 10: 521-6, 1964.

81. RHOTON, A.L., A.M. CARLSSON, M.M. TER-POGOSSIAN: Brain scanning with Chlormerodrin-Hg 197 and Chlormerodrin-Hg 203.
Arch.Neurol. (Chicago) 10: 369-75, 1964.

82. RODDICK, J.W., A.B. GERBIE, C.L. FLANAGAN: The use of the radioisotope renogram in the follow-up of the treated gynecologic malignancy.
Amer. J. Gynec. Obstet. 88: 97-109, 1964.

83. SINNER, W.: Der Scintigraphische Nachweis von Krebs- und seine diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 19: 47-67,1963.

84. SINNER, W.: Der scintigraphische Nachweis von Krebs-metastasen.
Fortschr. Roentgenstr. 98: 446-60, 1963.

85. SINNER, W.: Das scintigraphische Bild der Leber nach intravenöser Gabe von radioaktivem, kolloidalem Gold (Au 198).
Fortschr. Roentgenstr. 97: 286-306, 1962.

86. SKLAROFF, D.M. u. N.D. CHARKES: The detection of bone metastases by photoscanning with radioactive strontium.
S. 69-86. Wie Nr. 11.

87. SNEIDER, S.E. u. D.M. DOOLEY: The usefulness of brain scanning.
J.A.M.A. 190: 1012-4, 1964.

88. SODEE, D.B. u. D. CLIFTON: Selective neoplasm localization with mercury-197 Chlormerodrin.
S. 114-24. Wie Nr. 11.

89. SODEE, D.B.: Localization of eye tumors by external counting utilizing mercury 203 neodrin.
J. Nucl. Med. 4: 194-94, 1963.

90. SODEE, D.B.: A new scanning isotope, mercury-197, a preliminary report.
J. Nucl. Med. 4: 335-44, 1963.

91. SODEE, D.B.: The results of 350 brain scans with radioactive mecurial diuretics.
J. Nucl. Med. 4: 185-85, 1963.

92. SODEE, D.B.: Renal uptakes and renal scanning with radioactive mercury 197 neohydrin and mercury 203 neohydrin.
J. Nucl. Med. 4: 190-90, 1963.

93. SODEE, D.B.: Delineation of anatomic structures and the detection of carcinoma utilizing low energy labelled Chlormerodrin.

Sonderband Strahlentherapie 60: 167-180, 1965.

94. SPAR, I.L. u. R.L. GOODLAND and M.A. DESIDERIO: Immunological removal of circulating J 131-labelled rabbit antibody to rat fibrinogen in normal and tumor bearing rats.

J. Nucl. Med. 5: 428-43, 1964.

95. SPAR, I.L. u. W.F. BALE, R.L. GOODLAND and M.J. IZZO: Preparation of purified J 131-labelled antibody which reacts with human fibrin. Preliminary tracer studies on tumor patients.

Cancer Res. 24: 286-93, 1964.

96. SPENCER, R.: Scintiscanning in space occupying lesions in the skull.

Brit. J. Radiol. 38: 1-15, 1965.

97. STEIN, G.N. u. V.O. TACHDJIAN, N.M. MAGID, F. VILARDELL: Baloon radioautography in differentation of benign and malignant gastric lesions.

Arch. Intern. Med. (Chicago) 115: 326-9, 1965.

98. SWEET, W.H. u. J. MEALEY, G.L. BROWNELL and S. ARONOW: Coincidence scanning with positron emitting arsenic or copper in the diagnosis of focal intracranial disease. Wie Nr. 7.

99. TAUXE, W.N.: Localization of brain tumor with J 131-labelled polyvinylpyrrolidone.

J. Nucl. Med. 4: 185-85, 1963.

100. TAUXE, W.N. u. R.E. SEDLACK, P.J. PITLYK and F.W.L.KERR: Preliminary report on the localization of brain lesions with J 131-labelled polyvinylpyrrolidone.

Proc. (Staff.Meet) Mayo Clin. 37: 109-14, 1962.

101. THOMAS, C.J. u. J.S. KROHMER; J.P. STORAASLI: Detection of intraocular tumors with radioactive phosphorus; preliminary report with special reference to differentation of cause of retinal separation.

Arch. Ophth. Chic. 47: 276, 1952.

102. WENDE, S.: Results of brain neoplasm diagnosis with radioactive substances.

Acta Radiol. (Diagn)(Stockholm) 1: 972-80, 1963.

103. WILCHE,O.: Hirn-Tumor-Diagnostik mit Positronenstrahlern.

Acta Neurochir. (Wien) 10: 301-19, 1962.

104. WINKEL, K. zum: Radioisotopendiagnostik bei urologischen Tumoren.

Urologe 3: 158-64, 1964.

105. WINKEL, K. zum u. O. HALLWACHS: Diagnose der Nierentumoren mit spezieller Berücksichtigung von Radioisotopenverfahren.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 303: 187-204, 1963.

106. WINKEL, K. zum: Isotopennephrographie bei retroperitonealen Tumoren.

Mschr. Kinderheilk. 110: 194-5, 1962.

107. WINKELMAN, J., S. RUBENFELD, Mc AFEE: The metabolism and excretion of Co 57-tetraphenylporphinesulfonate.

J. Nucl. Med. 5: 462-70, 1964.

108. WINKELMAN, J. u. J.G. Mc AFEE, H.N. WAGNER, R.G. LONG: The synthesis of Co 57-tetraphenylporphinesulfonate and its use in the scintillation scanning of neoplasms.

J. Nucl. Med. 3: 249-253, 1962.

109. WINKELMAN, J.: The distribution of tetraphenylporphinesulfonate in the tumor-bearing rat.

Cancer Research 22 No. 5: 589-96, 1962.

110. WINKLER, C.: Entwicklung und klinische Aspekte einer neuen Methode zur selektiven Radioaktivitätsanreicherung in malignen Tumoren.

Med. Klin. 58: 1294-6, 1963.

111. YAMAMOTO, Y.L. u. W. FEINDEL and J. ZANELLI: Comparative study of radioactive chlormerodrin (neohydrin) tagged with mercury 197 and mercury 203 for brain scanning.

Neurology (Minneap.) 14: 815-20, 1964.

112. DELMAR, G.S. und E.N. MACALLUM: Patentschrift Nr. 959 907 - Deutsches Patentamt 1957.

113. FARRIS, E.J. and J.Q. GRIFFITH: The rat in laboratory investigation.

S. 413 - J.B. Lippincott Compagny, 1949.

114. NELSON, R.S., W.C. DEWEY, R.G. ROSE: The use of radioactive phosphorus P 32 and a miniature GEIGER' tube to defect malignant neoplasia of the gastrointestinal tract.

Gastroenterology 46: 8-15, 1964.

115. OEFF, K.: Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln.

Der Anaesthesist, Band 8, Heft 2: 45-55, 1959.

116. PIFLYK, P.J., F.W.L. KERR, W.N. TAUXE, R.E. SEDLAK, M.J. SVIEN: Localization of brain tumors with jodine 131 PVP.

Surg. Forum 13: 436-37, 1962.

117. SCHMIDT, F., E.LISS, H. ERNST: Modellversuche an Transplantationstumoren zur Lokalisationsdiagnostik von malignen Geschwülsten mit Hilfe radioaktiver Isotope.

Strahlentherapie 114: 415, 1961.

118. LISS, E. und H. ERNST: Anreicherung von 131 J -Fibrinogen in Tumorgewebe. Sonderdruck aus Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie.

Zweite Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin in Heidelberg 22.-24. Okt. 1964, S. 361-65, 1965.

Für die vielen Anregungen und Ratschläge danke ich besonders herzlich Herrn Professor Dr. med. Karl Oeff (Leiter der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Kliniken der Freien Universität Berlin).

Weiterhin möchte ich im Labor allen denjenigen danken, die mir Unterstützung zukommen ließen, insbesondere Herrn M. Pleschka.

L e b e n s l a u f

Am 27.4.1939	wurde ich als erste Tochter des cand.med. Werner Bredemann und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Höhlbaum, in Weimar/Thüringen geboren.
Frühjahr 1945	Umzug nach Jena/Thüringen.
1945-1949	Volksschulbesuch in Jena.
1949-1951	Volksschulbesuch in Leipzig.
1951-1958	Besuch einer Oberschule sprachlichen Zweiges in Berlin.
4.3.1958	Abitur an der Herder-Schule in Berlin-Charlottenburg.
11.4.1958	Immatrikulation an der Freien Universität Berlin.
23.4.1959	Ärztliche Vorprüfung I. Teil an der Freien Universität Berlin.
25.10.1960	Ärztliche Vorprüfung II. Teil an der Freien Universität Berlin.
1962	arbeitete ich ein 3/4 Jahr in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Kliniken der Freien Universität Berlin. Die Arbeiten wurden nach dem Staatsexamen fortgesetzt.
15.6.1964	Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin. Anschließend begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistentin an folgenden Kliniken:
1.7.-31.12.1964	An der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin.
1.1.- 30.4.1965	In der Nuklearmedizinischen Abteilung der Medizinischen Kliniken der Freien Universität Berlin.
1.5.-31.11.1965	In der Chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses.
1.12.1965-31.3.1966	auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses.
Seit dem 1.4.1966	arbeite ich in der Neurologischen und Psychiatrischen Klinik der Freien Univerisät Berlin.